

EVALUIERUNG DER ERREGERIDENTIFIZIERUNG MITTELS
DIALYSEFILTER ZUR MIKROBIOLOGISCHEN
DIAGNOSEVERBESSERUNG BEI SEPSIS

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Madlen Kropf

geboren am 13.02.1984 in Reichenbach

Gutachter

- 1. PD Dr. Martin Busch, Jena**
- 2. Prof. Dr. Ralf Claus, Jena**
- 3. Prof. Dr. Jan Kielstein, Braunschweig**

Tag der öffentlichen Verteidigung: 12.06.2017

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	V
Zusammenfassung	VIII
1 Einleitung	1
1.1 Sepsis	1
1.1.1 Definition der Sepsis	1
1.1.2 Definition der Bakteriämie	2
1.1.3 Definition des SIRS, der schweren Sepsis und des septischen Schocks	2
1.1.4 Epidemiologie	5
1.1.5 Pathophysiologie	7
1.1.6 Sepsis und MODS	8
1.2 Akutes Nierenversagen	10
1.2.1 Definition und Epidemiologie	10
1.2.2 RIFLE- und AKIN-Klassifikation	11
1.2.3 Pathophysiologie	13
1.3 Chronisches Nierenversagen und Komplikationen	15
1.4.1 Dialyseindikationen und Dialysearten	17
1.4.2 Kontinuierliche Nierenersatztherapie	18
1.4.3 Intermittierende Nierenersatztherapie	18
1.4.4 Verlängert intermittierende Verfahren am Beispiel der Genius-Dialyse ..	19
2 Ziele der Arbeit	20
3 Methodik	20
3.1 Methodenentwicklung	20
3.2 Patienten	22
3.3 Untersuchungsmaterialien	23
3.3.1 Filter	23
3.3.2 Weitere Materialien und Geräte	23
3.4 Vorgehen bei der Materialverarbeitung	24
3.5 Statistische Analysen	27
4 Ergebnisse	27
4.1 Ergebnisse des ersten Studienabschnittes	27

4.1.1 Deskriptive Analyse der Patientendaten	27
4.1.2 Blutkultur- und Filteranalysen	29
4.2 Ergebnisse des zweiten Studienabschnittes.....	36
4.2.1 Deskriptive Analyse der Patientendaten	36
4.2.2 Blutkultur- und Filteranalysen	37
5 Diskussion	41
6 Schlussfolgerung	48
Literatur	49
Anhang	59

Abkürzungsverzeichnis

ACCP	-	American College of Chest Physicans
AF	-	Atemfrequenz
AKI	-	akute Nierenschädigung (acute kidney injury)
AKIN	-	acute kidney injury network
ANV	-	akutes Nierenversagen
APACHE	-	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
CARS	-	kompensatorisches anti-inflammatorisches Response-Syndrom (compensatory anti-inflammatory response syndrome)
CIHK	-	chronische ischämische Herzkrankheit
CNS	-	Koagulase-negative Staphylokokken (coagulase-negative staphylococci)
CRP	-	C-reaktives Protein
CVVH	-	continuous venovenous hemofiltration
CVVHD	-	continuous venovenous hemodialysis
CVVHDF	-	continuous venovenous hemodiafiltration
DIC	-	disseminierte intravasale Gerinnung (disseminated intravascular coagulation)
DNA	-	Desoxyribonukleinsäure
E. coli	-	Escherichia coli
HDF	-	Hämodiafiltration
HF	-	Herzfrequenz
ICD	-	International Classification of Diseases
IHD	-	intermittierende Hämodialyse
IL	-	Interleukin
IQR	-	Interquartilsabstand (interquartile range)
ITS	-	Intensivstation

KDIGO	-	Kidney Disease – Improving Global Outcome
KDOQI	-	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
kPa	-	Kilopascal
MAP	-	mittlerer arterieller Druck (mean arterial pressure)
MARS	-	mixed antagonistic response syndrome
MHC	-	Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex)
MODS	-	Multior Gandysfunktion (multiple organ dysfunction syndrome)
MOF	-	Multior Gandversagen (multiple organ failure)
MRSA	-	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
n	-	Anzahl
n. s.	-	nicht signifikant
NYHA	-	New York Heart Association
PaCO ₂	-	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PaO ₂	-	Sauerstoffpartialdruck
pAVK	-	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCR	-	Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction)
PCT	-	Procalcitonin
SCCM	-	Society of Critical Care Medicine
SIRS	-	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (systemic inflammatory response syndrome)
SLEDD	-	slow extended daily dialysis
SOFA	-	Sequential Organ Failure Assessment
spp.	-	Species pluralis
TGF-β	-	transforming growth factor beta
TNF-α	-	tumor necrosis factor alpha

TSB	-	Trypticase-Soja-Bouillon (Tryptic soy broth)
Z. n.	-	Zustand nach
ZVK	-	zentraler Venenkatheder

Zusammenfassung

Die Blutkultur zählt im klinischen Alltag bis heute zum Goldstandard in der Diagnostik der Sepsis. Obwohl ihre Sensitivität im Allgemeinen als gering zu bewerten ist, bleibt sie unerlässlich im Routineprogramm. Durch sie können kostengünstig Erreger kulturell nachgewiesen und daraus spezifische Therapiemaßnahmen abgeleitet werden.

Eine der häufig auftretenden und schwerwiegenden Komplikationen septischer Patienten ist die akute Niereninsuffizienz, die gegebenenfalls die Notwendigkeit der Nierenersatztherapie erfordert. Verwendete Dialysefilter könnten zukünftig zur Erregerdiagnostik beitragen. Sie bieten durch ihre große Oberfläche und der langen Kontaktzeit mit einem insgesamt hohen Blutvolumen gute Bedingungen für eine potentielle Adhärenz. Die in der Literatur zumeist auf molekulargenetischer Basis untersuchten Filter bestätigten bereits in ersten Ansätzen die Möglichkeit einer erfolgreichen Erregeridentifizierung. Gegenstand dieser Arbeit ist eine Analyse mittels konventioneller Kultivierung nach enzymatischer Vorbehandlung der Dialysefilter.

Des Weiteren sollen Filter intermittierender Dialysen untersucht werden. Studien belegen, dass Infektionen nach den kardiovaskulären Folgeerkrankungen zu den häufigsten Komplikationen einer Nierenersatztherapie zählen. So stellt sich die Frage, ob sich Bakteriämien terminal niereninsuffizienter Patienten nachweisen lassen und womöglich auch in einem frühen, noch asymptomatischen Stadium erfasst werden können.

Die vorliegende Arbeit ist in zwei Abschnitte gegliedert. Zunächst wurden 16 Dialysefilter septischer Patienten der Intensivstation, nachfolgend 16 Filter chronisch niereninsuffizienter Patienten der Dialysestation ausgewählt. Nach Inkubation mit einer Proteinase-K-haltigen Bouillon und Aufbringen der Proben auf Blutagarplatten erfolgte die Auswertung.

Durch die Analyse der Dialysefilter gelang es, sowohl Sepsiserreger schwerkranker Patienten (31,3 %) im ersten als auch Bakteriämien eines unausgelesenen Patientenguts (15,4 %) im zweiten Abschnitt nachzuweisen. Im Vergleich betrugen die Raten der richtig positiv gewerteten Blutkulturen 10,7 % im ersten und 13,2 % im zweiten Teil der Arbeit. Unter den 32 analysierten Dialysefiltern waren sieben mit richtig positivem Befund. Differenziert wurden Enterokokken, Streptokokken und *Pseudomonas*. Übereinstimmende Ergebnisse zwischen der Filteranalyse und der Blutkulturdiagnostik bzw. weiteren mikrobiologischen Befunden ließen sich in 71 % (5/7 Filterproben) finden. Bei den Intensivpatienten war zugleich ein richtig positives Filterergebnis mit einem signifikant höheren Procalcitoninwert assoziiert.

Die entwickelte Methode liefert den Nachweis einer prinzipiell möglichen Erregerkultivierung aus gebrauchten Dialysefiltern. Um gezielte Aussagen über Sensitivität und Spezifität des Verfahrens zu erhalten, sind jedoch weitere Studien mit größeren Fallzahlen erforderlich. Ebenso sollten für eine zukünftige Zeit- und Kosteinsparung in der Analyse einzelne Verarbeitungsprozesse weiter optimiert werden.

Perspektivisch könnte das Verfahren als eine additive Nachweismethode zur Verbesserung der Sepsisdiagnostik beitragen. Über den Stellenwert eines möglichen Einsatzes als Screeningprogramm für chronisch dialysepflichtige Patienten sind derzeit noch keine verwertbaren Aussagen möglich.

1 Einleitung

Die vorliegende Arbeit basiert auf Dialysefilteruntersuchungen niereninsuffizienter, septischer und nicht septischer Patienten. Einführend in das Thema wird sich daher zunächst mit den Krankheitsbildern der Sepsis und des Nierenversagens befasst. Begrifflichkeiten werden definiert, epidemiologische Daten sowie pathophysiologische Zusammenhänge aufgezeigt und die Therapie der Dialyse vorgestellt.

1.1 Sepsis

1.1.1 Definition der Sepsis

Der Begriff Sepsis geht in die Zeit von Hippokrates (460–370 v. Chr.) zurück, der den Terminus mit der Erklärung eines „Fieber[s], das verursacht wird durch eine Materie, die fault“ (Werdan 2009) einführte. Bis ins 19. Jahrhundert hatte diese Begriffsbestimmung ihre Gültigkeit. Eine moderne Definition der Sepsis wurde erst im Jahre 1914 von Hugo Schottmüller veröffentlicht, der in seinem Werk „Wesen und Behandlung der Sepsis“ beschrieb, eine Sepsis läge dann vor, „wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem konstant oder periodisch pathogene Bakterien in den Blutkreislauf gelangen, und zwar derart, dass durch diese Invasion subjektive und objektive Krankheitsbeschwerden ausgelöst werden“ (Schottmüller 1914). Nach heutigen Erkenntnissen weiß man, dass nicht nur die eigentliche Infektion, sondern vielmehr auch die überschießende, von inhibitorischen Mechanismen abgelöste Immunantwort des Körpers in der Pathogenese der Sepsis eine entscheidende Rolle spielt (Werdan 2009, Trappe und Riess 2005). Die derzeit gültige Begriffserklärung wurde im Jahr 1991 in einer Konsensuskonferenz des American College of Chest Physicians (ACCP) und der Society of Critical Care Medicine (SCCM) definiert. Die Sepsis wurde dabei als eine „Invasion von Mikroorganismen und/oder ihrer Toxine in den Blutstrom zusammen mit der

Reaktion des Organismus auf diese Invasion" (Bone 1992, Vollmar 2011) beschrieben. Spezifische Definitionen weiterer Begrifflichkeiten folgten, so zum Beispiel die der Bakteriämie, des systemischen inflammatorischen Response-Syndroms, der schweren Sepsis oder des septischen Schocks.

1.1.2 Definition der Bakteriämie

Unter einer Bakteriämie ist das Auftreten von vitalen Bakterien im Blut zu verstehen (Bone 1992). Dieses kann ohne Krankheitswert transient sein, kontinuierlich bei intravaskulären Infektionen oder intermittierend bei Infektionen mit systemischer Ausbreitung (Simon 2012) vorkommen.

1.1.3 Definition des SIRS, der schweren Sepsis und des septischen Schocks

Das systemische inflammatorische Response-Syndrom (SIRS) bezeichnet eine generalisierte Immunantwort des Organismus unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache (Levy et al. 2003). Folglich können neben Infektionen auch nicht-infektiöse Entzündungsabläufe, wie sie etwa bei Traumata, Pankreatitiden oder Verbrennungen vorkommen, die Entstehung einer SIRS begünstigen. Zwei der folgenden gering spezifischen Kriterien müssen erfüllt sein (Bone 1992):

- Körpertemperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ oder $\leq 36^{\circ}\text{C}$
- Tachykardie: HF $\geq 90/\text{min}$
- Tachypnoe (AF $\geq 20/\text{min}$) oder $\text{PaCO}_2 \leq 4,3\text{kPa} / \leq 33 \text{ mmHg}$
- Leukozytose ($\geq 12.000/\mu\text{l}$) oder Leukopenie ($\leq 4.000/\mu\text{l}$)

Ist das systemische inflammatorische Response-Syndrom durch eine Infektion entstanden, spricht man von einer Sepsis. Für eine begründete Diagnosestellung muss dann neben der Erfüllung mindestens zweier SIRS-Kriterien auch die Infektion mikrobiologisch gesichert sein oder durch klinische Kriterien begründet werden

(Reinhart et al. 2010). In 30% der Fälle kann kein mikrobiologischer Fokus gefunden werden (Reinhart et al. 2010).

Im Verlauf des SIRS oder der Sepsis kann es zur Beeinträchtigung von Organfunktionen kommen, die schlimmstenfalls in ein Multiorganversagen (MOF) münden. Man spricht von einer schweren Sepsis, wenn sich die Kriterien der Sepsis und mindestens ein Kriterium einer akuten Organdysfunktion summieren:

- „Akute Enzephalopathie: eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium.
- Relative oder absolute Thrombozytopenie: Abfall der Thrombozyten um mehr als 30 % innerhalb von 24 Stunden oder Thrombozytenzahl $\leq 100.000/\text{mm}^3$. Eine Thrombozytopenie durch akute Blutung oder immunologische Ursachen muss ausgeschlossen sein.
- Arterielle Hypoxämie: $\text{PaO}_2 \leq 10 \text{ kPa}$ ($\leq 75 \text{ mmHg}$) unter Raumluft oder ein $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnis von $\leq 33 \text{ kPa}$ ($\leq 250 \text{ mmHg}$) unter Sauerstoffapplikation. Eine manifeste Herz- oder Lungenerkrankung muss als Ursache der Hypoxämie ausgeschlossen sein.
- Renale Dysfunktion: Eine Diurese von $\leq 0.5 \text{ ml/kg/h}$ für wenigstens 2 Stunden trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins $> 2\text{x}$ oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches.
- Metabolische Azidose: $\text{Base Excess} \leq -5 \text{ mmol/l}$ oder eine Laktatkonzentration $> 1,5\text{x}$ oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches“

(Reinhart et al. 2010)

Besteht neben einer nachgewiesenen Infektion und zwei SIRS-Kriterien eine Hypotonie trotz initialer Volumengabe und fällt der systolische Blutdruck für mindestens eine Stunde unter 90 mmHg oder der mittlere arterielle Druck (MAP) unter 65 mmHg bzw. wird der Einsatz von Vasopressoren notwendig, um diese Drücke

aufrechtzuhalten, spricht man definitionsgemäß von einem septischen Schock (Reinhart et al. 2010).

Die Diagnose der Sepsis ist nur unter Einbeziehung verschiedener Befunde möglich. Ein einzelner Marker, der das Vorliegen einer Sepsis ausreichend bestätigt, existiert nicht (Brunkhorst et al. 2010). Neben der Bewertung gegebener Symptome und Vitalparameter ist auch die Interpretation verschiedener Laboranalysen notwendig. So wird im klinischen Alltag vor allem auf die Messung des CRPs und der Leukozytenzahl zurückgegriffen. Des Weiteren kommt besonders dem Procalcitonin (PCT) und Laktat eine besondere Bedeutung zu. Die Bestimmung des PCTs gibt Hinweise auf den Schweregrad der Sepsis und wird für Verlaufsbeobachtungen und Therapieentscheidungen, wie etwa zur Deeskalation einer Antibiotikatherapie, herangezogen (Brunkhorst et al. 2000, Beqja-Lika et al. 2013). Die Laktatmessung kann Aufschluss über eine vorliegende Perfusionsstörung geben. Ein erhöhter Wert ist assoziiert mit einer erhöhten Krankenhausmortalität (Dellinger et al. 2012). Innerhalb eines 3-Stunden-Intervalls sollte entsprechend den aktuellen Leitlinien die Bestimmung des Laktats neben der Entnahme von Blutkulturen, der Gabe einer kalkulierten antimikrobiellen Therapie sowie ggf. eine Volumensubstitution erfolgt sein (Dellinger et al. 2012).

In der mikrobiologischen Diagnostik der Sepsis wird die Blutkultur nach wie vor als Goldstandard betrachtet (Weinstein 2003). Ihre einfache Durchführbarkeit, geringe Kosten und die Möglichkeit, eine Vielzahl der Erreger erfassen zu können, machen sie in der Diagnostik der Sepsis unverzichtbar (Hunfeld et al. 2008). Die notwendige Inkubationszeit bis zur Erlangung erster Hinweise auf den vorliegenden Erreger, begründet durch die z. T. langen Generationszeiten, stellt hingegen einen nachteiligen Aspekt dieser Methode dar (Hunfeld et al. 2008). Durch die Abnahme mehrerer Probenpaare pro Entnahmezeit kann die geringe Sensitivität des Verfahrens verbessert werden (Lee et al. 2007). Die Häufigkeitsangabe positiver Resultate variiert je nach zugrunde liegender Ursache. Sie beträgt beispielsweise bei einer

Endokarditis bis zu über 90 % (Hagel et al. 2013). Im Allgemeinen fallen positive Befunde mit 10–25 % aber deutlich geringer aus (Hunfeld et al. 2008, Brunkhorst et al. 2010, Previsdomini et al. 2012).

Der kulturelle Erregernachweis bietet den Vorteil der möglichen Resistenztestung auf antimikrobielle Substanzen. Auch wenn diese aus zeitlichen Gründen oft für die Initialtherapie nicht ausschlaggebend ist (Thaller et al. 2006), so bleibt sie jedoch unabdingbar, wenn es darum geht, eine gegebenenfalls spezifische Anpassung der Antibiotikatherapie vorzunehmen (Hagel et al. 2013).

In vergangenen Studien wurden immer wieder verschiedene molekulare Verfahren verwendet, um Bakteriämien bei septischen Patienten zu diagnostizieren und die Resultate mit dem Goldstandard der Blutkultur zu vergleichen (Hunfeld et al. 2008, Huttunen et al. 2013). Molekulare Verfahren bieten dabei sensitivere Ergebnisse in kürzerer Zeit (Bloos et al. 2010). So reichen schon geringe Mengen vorhandener DNA aus, um diese bereits innerhalb von sechs Stunden nach Blutentnahme nachzuweisen (Hagel et al. 2013, Huttunen et al. 2013). Zudem liefern sie Befunde, die unabhängig von antimikrobiellen Vorbehandlungen sind (Simon 2012). Nachteile dieser Verfahren verhindern allerdings ihre Anwendung im Routineprogramm. So sind einerseits eine hohe Kostenintensität und ein hoher technischer Aufwand ausschlaggebend, andererseits existieren auch Schwierigkeiten in der Interpretation bezüglich der Abgrenzung relevanter von nicht relevanten Erregern (Hunfeld et al. 2008). Auch die nicht mögliche Testung auf verschiedene Antibiotikasensitivitäten, der man nur mit der aufwendigen Bestimmung einzelner Resistenzgene entgegen-treten könnte (Hunfeld et al.), zählt zu den limitierenden Faktoren dieser Verfahren.

1.1.4 Epidemiologie

Die Sepsis stellt nach der koronaren Herzkrankheit (KHK) und dem akuten Myokardinfarkt die dritthäufigste Todesursache in Deutschland dar (Bauer 2006, Engel 2007), gleichzeitig die häufigste auf nicht-kardiologischen Intensivstationen

(Weigand et al. 2003). Aufgrund umfangreicher Therapiemaßnahmen und langer stationärer Aufenthalte gehört das Krankheitsbild zu den kostenintensivsten der Medizin (Meorer und Buchardi 2006).

Das Fehlen von für Deutschland repräsentativen Daten veranlasste das 2001 gegründete Kompetenznetzwerk SeptNet Forschungsarbeiten durchzuführen. Im Jahr 2003 konnten erstmals in einer Punktprävalenzstudie Aussagen über Häufigkeit und Sterblichkeitsrate der Sepsis hierzulande gewonnen werden. Auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands bezogen, ergab sich eine Inzidenz von 154.000 Erkrankungen pro Jahr, darunter 79.000 Fälle einer Sepsis (116 von 100.000) und weitere 75.000 (110 von 100.000) einer schweren Sepsis bzw. eines septischen Schocks (Engel 2007). Je nach Schweregrad konnten Mortalitätsraten von 20 (für die Sepsis) bis zu 55 % (für den septischen Schock) aufgezeigt werden (Engel 2007). Die Prävalenz war bei Vorliegen einer Atemwegsinfektion mit 63 % am größten, gefolgt von intraabdominellen Ursachen mit 25 % und weiteren wie Knochen-, Weichteil- oder gastrointestinalen Infektionen. Eine Ursosepsis trat nur zu 7 % auf (Engel 2007).

Seit der Einführung des DRG-Systems werden Krankenhausentlassungsdiagnosen vom Statistischen Bundesamt ausgewertet. Für die Jahre 2007 bis 2013 wurden epidemiologische Daten der Sepsis zusammengefasst. Die Anzahl der Todesfälle betrug 2013 67849 (Fleischmann et al. 2016). Trotz aller Fortschritte stieg die Inzidenz in den letzten Jahren weiter an. Sie belief sich auf 335/100000 Einwohner im Jahr 2013 (Fleischmann et al. 2016). Gründe hierfür sind neben der demografischen Entwicklung auch die Ausweitung intensivmedizinischer Maßnahmen auf extreme Altersgruppen. Besonders Neugeborene und Patienten im hohen Alter weisen durch eine geschwächte Immunlage ein erhöhtes Risiko für septische Komplikationen auf (Fleischmann et al. 2016). Weiterhin sorgen Verbesserungen in den Kodierrichtlinien und ein zunehmendes Problembewusstsein für eine vermehrte Kodierung (Fleischmann et al 2016).

Die Letalität der Sepsisfälle bleibt trotz leicht sinkender Tendenz weiter hoch (Brunkhorst 2011, Fleischmann et al. 2016). Eine verspätete Einleitung der initial wichtigen Behandlung, ansteigende Resistenzentwicklungen der Erreger und eine häufig nicht ausreichend durchgeführte operative Sanierung halten eine hohe Sterblichkeitsrate aufrecht (Brunkhorst et al. 2003, Welte 2004, Brunkhorst 2011). Risikofaktoren wie Komorbiditäten, vorausgegangene Operationen (Audebert et al. 2007), das Alter des Patienten (Martin et al. 2003), Vorliegen einer Immunsuppression (Sablutzki et al. 2005) oder die Anwendung von Fremdmaterialien (Panknin 2005) wie beispielsweise zentralen Venenkathetern (ZVKs) begünstigen die Entstehung einer Sepsis.

1.1.5 Pathophysiologie

Je nach Art der Mikroorganismen und Immunlage des Patienten kommt es durch die Invasion der Erreger oder ihrer Toxine zu einer mehr oder weniger stark ausgeprägten Entzündungsreaktion mit ihren Kardinalsymptomen (Höflich und Volk 2002).

Eingeleitet wird die Immunantwort des Wirtes über den Kontakt spezifischer Rezeptoren (pattern recognition receptors) der Leukozyten und synthetisierten Molekülen der Mikroorganismen wie etwa den Lipopolysacchariden der Gram-negativen oder den Lipoteichonsäuren der Gram-positiven Bakterien. Diese werden als „pathogen-associated molecular patterns“ vom Immunsystem erkannt (Aderem und Ulevitch 2000).

Nach Bindung und Aktivierung des Leukozytenrezeptors werden Kaskaden in Gang gesetzt, die das Signal über „mitogen-activated protein“ (MAP)-Kinasen und die Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF κ B in den Zellkern transportieren (Cohen 2002) und deren Endstrecke in der Genexprimierung entzündungsaktivierender Mediatoren wie dem Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) oder Interleukin (IL)-1 mündet. Nach Aktivierung der Makrophagen können die Mikroorganismen

phagozytiert und ihre Antigene auf der Oberfläche mit Hilfe von MHC-Klasse-II-Molekülen präsentiert werden. Durch den Kontakt mit dem CD4-Rezeptor der T-Zellen wird nun das spezifische Abwehrsystem initiiert, B- und CD8⁺-T-Zellen werden aktiviert und weitere Mediatoren wie Il-6 und Il-8 (Höflich und Volk 2002, Bauer 2006). Erst im Zusammenspiel der unspezifischen und der spezifischen Abwehr ist eine adäquate Immunreaktion möglich.

Neben der Phase der Proinflammation tritt gegenregulatorisch die Produktion anti-inflammatorischer Zytokine wie Il-4, Il-10 und „transforming growth factor beta“ (TGF-β) ein (Höflich und Volk 2002). Auch phagozytierte, apoptotische Zellen und zirkulierende Immunkomplexe können hemmend auf die Entzündung wirken. Die Immunreaktion kann folglich wieder abklingen. Schafft es der Organismus nicht, eine Eliminierung der Erreger zu erreichen, kommt es zu einer systemischen Ausbreitung der Immunantwort. Proinflammatorische Zytokine und Komplementfaktoren werden jetzt verstärkt freigesetzt und wirken generalisiert im gesamten Körper. Diese Hyperinflammationsreaktion gilt als initiale Phase der Sepsis (Höflich und Volk 2002).

Auch antinflammatorische Prozesse treten jetzt verstärkt in Erscheinung (Kox et al. 2000). Die durch eine im Rahmen einer SIRS auftretende Entzündungsreaktion bedingte Hypoinflammation wird als „compensatory anti-inflammatory response syndrome“ bezeichnet. Häufig sind beide Zustände parallel nachweisbar („mixed antagonistic response syndrome“) oder es kommt gar zu einem Überwiegen der Hypoinflammation. Eine Immunparalyse ist die Folge. Das weitere Fortschreiten der Infektion, aber auch das Auftreten sekundärer Infektionen wird begünstigt (Trappe und Riess 2005).

1.1.6 Sepsis und MODS

Das Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS) bezeichnet eine Funktionseinschränkung in zwei oder mehreren Organsystemen (Van Aken et al. 2006). Die

vorliegende Schädigung ist dabei das Resultat einer Funktionsstörung auf zellulärer Ebene bzw. durch den Verlust von Zellen aus dem Verband gekennzeichnet (Bauer 2006). Ohne adäquate sofortige Behandlungen können sich Organversagen einstellen und einen letalen Ausgang nehmen (Deitch 1992).

Mündet eine SIRS in ein MODS bzw. ein MOF, so steigt die Mortalität nach Baue und Kollegen auf bis zu 80 % (Baue et al. 1998). Versagen vier oder fünf Organsysteme erhöht sich die Mortalitätsrate sogar bis auf über 90 % (Cohen 2002). Hierbei kann prinzipiell jedes Organ betroffen sein. Es existiert ein starker Zusammenhang zwischen der Schwere der Organdysfunktion, der Anzahl der betroffenen Organsysteme und der Überlebensrate (Cohen 2002). Je länger eine SIRS bzw. Sepsis persistiert, desto schlechter ist das Outcome des Patienten (Pinsky et al. 1993). Neben einer ungünstig beeinflussten Abwehrlage des Organismus tragen verschiedene Mechanismen in ihrer Summation zum septischen Organversagen bei. Wesentlicher Faktor ist die Verschiebung der Hämostasereaktion zugunsten der Prokoagulation. Die initiale Gerinnungsaktivierung erfolgt hauptsächlich exogen, d.h. über den tissue factor (Riess 1998). Überschießend freigesetzte Zytokine wie IL-1 oder TNF α induzieren eine verstärkte tissue-factor-Expression auf Monozyten, Granulozyten und Endothelzellen (Riess 1998). Physiologische Inhibitoren (wie etwa der „tissue factor pathway inhibitor“, Antithrombin III, Protein C und S, Trappe und Riess 2006) dagegen werden gehemmt. Eine gesteigerte bis systemisch ablaufende Thrombenbildung (DIC, disseminierte intravasale Gerinnung) ist die Folge. Auftretende Mikrozirkulationsstörungen bedingen nekrotische und apoptotische Zelluntergänge (Bauer et al 2006). Sekundär können Blutungen durch einen erhöhten Verbrauch an Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren sowie einer verminderten hepatischen Syntheseleistung zu schweren Organkomplikationen führen (Trappe und Riess 2006). Auch freigesetzte zytotoxische Enzyme und Sauerstoffradikale der aktivierten Leukozyten führen zu einer direkten Endothelschädigung (Van Aken et al. 2006). Kapillardefekte fördern hypovolämische Zustände. Eine vermehrte

Produktion von Stickstoffmonoxid begünstigt eine generalisierte Vasodilatation (Ketteler et al. 1998). Der Blutdruck fällt. Einerseits steigt der Sauerstoffverbrauch durch den gesteigerten Stoffwechsel, andererseits führen o.g. Mikro- aber auch Makrozirkulationsstörungen im Rahmen einer zunehmenden Zentralisation neben pulmonalen Schäden zur ungünstigen Verschiebung des Gleichgewichtes zwischen Sauerstoffangebot und -nachfrage (Cohen 2002, Van Aken et al. 2006, Bauer 2006, Höflich und Volk 2002). Im Hinblick dieser Pathogenese wird ein rechtzeitiges, supportives Eingreifen zur Aufrechterhaltung der Organfunktionen und damit zur Abwendung eines letalen Ausganges unabdingbar.

1.2 Akutes Nierenversagen

1.2.1 Definition und Epidemiologie

Ein akutes Nierenversagen (ANV) wird definiert als eine plötzlich auftretende, anhaltende, initial reversible Verschlechterung der Nierenfunktion (Keller und Gerberth 2007). Sie ist assoziiert mit einem Abfall der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und der Retention harnpflichtiger Substanzen bis hin zum Auftreten urämischer Symptome (Oppert et al. 2008).

Nach einem akuten Nierenversagen erholt sich die Nierenfunktion lediglich bei 50–70 % der Patienten, bei 20–40 % kann sich hingegen eine chronische Niereninsuffizienz entwickeln (Otto et al. 2014). Das Stadium der terminalen Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit manifestiert sich in 5–30 % der Fälle (Herget-Rosenthal 2011). Durchschnittlich 40 % der Patienten entwickeln innerhalb von 48 Stunden nach Aufnahme auf eine Intensivstation das klinische Bild einer akuten Nierenschädigung (Schmid et al. 2011, Bagshaw et al. 2008). Als häufigste Ursache dafür gelten septische Geschehen (Bougle und Duranteau 2011). Im Rahmen dessen ist das Nierenversagen Teil des Multiorganversagens. Die Prävalenz eines ANVs im septischen Zustand beträgt rund 19 %, bei Manifestation einer schweren Sepsis 23 % und bei Vorliegen eines septischen Schocks 51 % (Schrier und Wang 2004). Das

Auftreten eines Sepsis-induzierten Nierenversagens ist mit einer erhöhten ITS- und Krankenhausmortalität verbunden (Bagshaw et al. 2008). Während bei einem ANV anderer Genese Mortalitätsraten von 40–50 % zu finden sind, wird bei zugrunde liegender Sepsis in der Literatur eine Rate von bis zu 70 % angegeben (Ympa et al. 2005, Schrier und Wang 2004, Souza et al. 2012).

1.2.2 RIFLE- und AKIN-Klassifikation

Im Jahr 2004 wurden durch die „Acute Dialysis Quality Initiative“ Kriterien definiert, anhand derer eine Klassifikation renaler Dysfunktionen möglich wurde. Akute Nierenschädigungen konnten fortan standardisiert in verschiedene Schweregrade eingeteilt werden. Die sogenannten RIFLE-Kriterien stehen hierbei für „risk“, „injury“, „failure“, „sustained loss“ und „endstage kidney disease“ (Bellomo et al. 2004). Eine Übersicht über die Einteilung zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1: RIFLE-Kriterien (Bellomo et al., 2004, Bingold et al., 2007)

RIFLE-Kriterium	Serum-Kreatinin-Konzentration	Reduktion der GFR	Diuresekriterien
Risiko (risk)	132,6 µmol/l (1,5mg/dl)	> 25 %	Diurese < 5ml/kg KG/h über 6h
Leichte Dysfunktion (injury)	176,8 µmol/l (2mg/dl)	> 50 %	Diurese < 5ml/kg KG/h über 12h
Schwere Dysfunktion (failure)	265,2 µmol/l (3mg/dl) oder > 353,6 µmol/l (> 4mg/dl)	> 75 %	Diurese < 3ml/kg KG/h über 24h oder Anurie über 12h
Organausfall (loss)	Persistierender Ausfall über 4 Wochen		
Dauerhafter Organausfall (endstage kidney disease)	Ausfall der Nierenfunktion > 3 Monate		

Anmerkung: GFR = glomeruläre Filtrationsrate, µmol/l = Mikromol pro Liter, mg/dl = Milligramm pro Deziliter, % = Prozent, ml/kg KG/h = Milliliter pro Kilogramm Körpergewicht pro Stunde, h = Stunde.

Die beschriebenen RIFLE-Kriterien wurden im Jahr 2007 durch das „Acute Kidney Injury Network“ (AKIN) einer weiteren Überarbeitung unterzogen (Mehta et al. 2007). Es entstand das AKIN-Klassifikationssystem mit dem Ziel, die Sensitivität der Kriterien zu erhöhen und die bis dahin fehlende Nierenersatztherapie mit einzuschließen. Eine Zusammenfassung findet sich aktuell in der Leitlinie zum AKI (KDIGO 2012), die in Tabelle 2 veranschaulicht ist.

Tabelle 2: *AKIN-Kriterien nach den KDIGO-Guidelines (KDIGO 2012)*

AKIN-Stadium	Serumkreatinin	Harnausscheidung
1	1,5- bis 1,9-facher Anstieg oder Anstieg $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5\mu\text{mol/l}$)	$< 0,5$ ml/kg/h in 6–12 h
2	2,0- bis 2,9-facher Anstieg	$< 0,5$ ml/kg/h in ≥ 12 h
3	≥ 3 -facher Anstieg oder Anstieg auf $\geq 4,0$ mg/dl ($\geq 353,6\mu\text{mol/l}$) oder Beginn einer Nierenersatz-Therapie oder bei Patienten < 18 Jahren eGFR-Abfall $< 35\text{ml/min/1,73m}^2\text{KO}$	$< 0,3$ ml/kg/h in ≥ 24 h oder Anurie ≥ 12 h

Anmerkung: KDIGO: Kidney Disease - Improving Global Outcomes, mg/dl = Milligramm pro Deziliter, ml/kg/h = Milliliter pro Kilogramm pro Stunde, h = Stunde, $\mu\text{mol/l}$ = Mikromol/Liter, eGFR = errechnete glomeruläre Filtrationsrate (estimated GFR), ml/min/1,73 m²KO = Milliliter pro Minute pro 1,73 Quadratmeter Körperoberfläche.

Die RIFLE-Stadien „risk“, „injury“ und „failure“ entsprechen den AKIN-Stadien 1, 2 und 3. Fortan wurden alle Patienten mit Nierenersatztherapie dem AKIN-Stadium 3 zugeordnet. Die RIFLE-Stadien „loss“ und „endstage kidney disease“ als separate Stufen entfielen. Des Weiteren wurde ein 48-stündiger Beobachtungszeitraum zur Erfassung von Serumkreatininveränderungen eingeführt (Lehner et al. 2012, Englberger et al. 2011).

Ergänzend zum RIFLE-Stadium „risk“ wurde bereits eine Kreatininerhöhung um 0,3 mg/dl als neues Einschlusskriterium für AKIN-1 aufgenommen, denn entgegen

früherer Annahmen ist nachweislich schon ein geringes Ansteigen des Serumkreatininwertes mit einem schlechterem Outcome verbunden (Lassnigg et al. 2004, Barbash et al. 2012, Otto et al. 2014).

Bezüglich ihrer prognostischen Aussagekraft sind beide Klassifikationssysteme als weitestgehend gleichwertig zu betrachten (Bentley 2011). Die Einstufungen der renalen Dysfunktion sowohl anhand des RIFLE- als auch anhand des AKIN-Klassifikationssystems unterliegen jedoch mehreren Einschränkungen. Zum einen ist ein Anstieg des Serumkreatinins in einem sehr frühen Stadium der Schädigung oft noch nicht feststellbar, zum anderen werden diese von Faktoren beeinflusst, die oft unberücksichtigt bleiben, wie etwa einem Verdünnungseffekt bei Volumentherapie, der das frühe Erkennen eines signifikanten Anstieges verhindert oder der Gabe von Diuretika (Herget-Rosenthal 2011, Lehner et al. 2012). Eine Unterscheidung bezüglich der Ursache des vorliegenden Nierenversagens kann anhand der Klassifikationssysteme nicht getroffen werden (Ricci et al. 2011). Die pathophysiologische Einteilung in prä-, intra- und postrenales Nierenversagen nimmt somit nicht zuletzt für die Therapieentscheidung weiterhin einen großen Stellenwert ein (Jörres 2010a).

1.2.3 Pathophysiologie

Die umfassenden zugrunde liegenden pathophysiologischen Prozesse eines Sepsis-bedingten ANVs konnten bis heute noch nicht vollständig geklärt werden (Oppert und John 2009). Die therapeutische Interventionsmöglichkeit, die in ihren Hauptkomponenten aus einer Volumentherapie, ggf. dem Einsatz vasokonstriktorischer Medikamente, dem Nierenersatzverfahren und einer Antikoagulationstherapie besteht, ist daher eingeschränkt (Bienholz und Kribben 2013, May et al. 2012, Herget-Rosenthal 2011).

Ein AKI ist häufig eng mit einer lokalen Minderperfusion und einer resultierenden Abnahme des renalen Blutflusses sowie einer ischämischen Schädigung der

Tubuluszellen assoziiert (John 2012). Diese besitzen eine nur geringe Hypoxietoleranz und reagieren im Fall einer Unterversorgung mit einer Zellschwellung und nachfolgendem Untergang der Zellen. Die Folge ist eine Abnahme der Diurese aufgrund einer unselektiven Rückdiffusion des Filtrats, dem sogenannten „backleak“ (Schmidt et al. 2010). Hervorgerufen wird dieser durch tubuloglomeruläre Feedbackmechanismen sowie infolge Obstruktionen im Tubuluslumen durch tubulären Zelldetritus (Benad 2011).

Das Sepsis-induzierte Nierenversagen wird heute aber nicht mehr nur auf eine Abnahme der renalen Durchblutung infolge einer verminderten kardialen Auswurfleistung (Bougle und Duranteau 2011) und den oben bereits beschriebenen Mikrozirkulationsstörungen zurückgeführt. Studien zeigten, dass auch während der für die frühe Sepsis typischen, hyperdynamischen Phase mit resultierender renaler Perfusionssteigerung, in Abwesenheit von ischämischen Schädigungen, akute Nierenversagen auftreten können (Bougle und Duranteau 2011, Oppert und John 2009). Trotz einer hyperämisch renalen Situation ließ sich eine Abnahme der Urinproduktion in verschiedenen tierexperimentellen Studien beobachten (Ishikawa et al. 2011, Langenberg et al. 2007). Ein stärkerer vasodilatatorischer Effekt in den efferenten gegenüber den afferenten Arteriolen scheint hierfür die Ursache zu sein (May et al. 2012, Langenberg et al. 2007). Dieser entsteht durch die proinflammatorische Freisetzung von Stickstoffmonoxid und Prostaglandinen mit vermehrter Vasodilatation auf der efferenten Seite (John 2012). Gleichzeitig bewirkt eine Zytokin-vermittelte Verminderung tubulärer Transportsysteme einen Anstieg des Natriumchlorids im filtrierten Harn. Aufgrund der erhöhten intratubulären Natriumkonzentration werden über die Macula densa tubuloglomeruläre Feedbackmechanismen in Gang gesetzt, die zu einer Vasokonstriktion des Vas afferenz führen und somit eine weitere Abnahme der Filtrationsleistung nach sich ziehen (John 2012). Veränderungen in der Perfusion, die zugunsten des Markes verschoben wird, wie auch Permeabilitätsstörungen, die renale interstitielle Flüssigkeitsanreicherungen

mit sich führen und den Druck von außen auf die Gefäße erhöhen, reduzieren die GFR zusätzlich (Schmidt et al. 2010, John 2012).

Auch das sympathische Nervensystem trägt zur Entstehung eines Sepsis-bedingten ANV bei (May et al. 2012, Schrier und Wang 2004). Zunächst kommt es durch den Einfluss der inflammatorischen Zytokine, nachfolgend aber auch durch die Freisetzung von Katecholaminen, zu einer gesteigerten Herzleistung. Diese erhält im septischen Krankheitsbild zunächst die Zirkulation und Herzleistung aufrecht (Schrier und Wang 2004). Dennoch sind die protrahierten Prozesse einer gesteigerten Sympathikusaktivität auf Dauer nachteilig. Es häufen sich Komplikationen besonders bei älteren, komorbiden Patienten (Dunser und Hasibeder 2009). Durch das Herunterregulieren sympathischer Rezeptoren und eine begünstigte Immunsuppression sowie einem vermehrten Anfall saurer Stoffwechselprodukte wie Laktat werden verschiedene Organsysteme in ihrer Funktion weiter gestört (Thiemermann 2001, Schrier und Wang 2004).

1.3 Chronisches Nierenversagen und Komplikationen

Die Inzidenz der chronisch terminalen Niereninsuffizienz hat sich in den letzten 20 Jahren nahezu verdoppelt (Gupta und Yassin 2013). Fast 70.000 Patienten sind laut der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie derzeit in Deutschland von einer Dialysepflichtigkeit betroffen (DGfN 2013). Nach der „Kidney Disease Outcomes Quality Initiative“ (KDOQI) wird eine chronische Niereninsuffizienz als strukturelle oder funktionelle Schädigung der Nieren für mindestens drei Monate, mit oder ohne Verminderung der GFR bzw. durch eine Reduktion der GFR unter $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ für mindestens drei Monate, mit oder ohne Nierenschädigung definiert (National Kidney Foundation 2002). Die Stadieneinteilung erfolgt mittels GFR (National Kidney Foundation 2002). Erkrankungen, die zu einer terminalen Niereninsuffizienz führen können, sind u. a. Diabetes mellitus, Glomerulonephritiden, kongenitale Zystennieren oder arterielle Hypertonie (Kuhlmann et al. 2015). Letztere kann aber

auch als Folge einer chronischen Nierenschädigung auftreten. Störungen im Knochenstoffwechsel, Veränderungen im Säure-Basen- und Elektrolythaushalt sowie die Entstehung einer renalen Anämie oder Neuropathie gelten als weitere Komplikationen (Kidney Foundation 2002).

Verschiedene Faktoren führen zudem zu einer gesteigerten Disposition für Infektionen. Dazu zählen beispielsweise die urämische Stoffwechselsituation oder Malnutrition. Ebenso stellen, wie bereits erwähnt, ein hohes Alter und Komorbiditäten begünstigende Faktoren für eine Immunsuppression dar (Powe et al. 1999, Rojas et al. 2013). Infektionen zählen nach den kardiovaskulären Komplikationen zu den häufigsten Todesursachen chronisch niereninsuffizienter Patienten (Allon et al. 2003, Gupta und Yassin 2013). Die Entstehung einer Sepsis ist bei Dialysepflicht um das bis zu 250-fache erhöht (Allon et al. 2003) und verantwortet bis zu drei Viertel der Todesfälle (Rojas et al. 2013). Der Literatur zufolge liegt die Hauptursache für Bakteriämien dialysepflichtiger Patienten in kontaminierten Gefäßzugängen (Gupta und Yassin 2013, Rojas et al. 2013). Katheterassoziiert treten Infektionen hierbei im Vergleich zu Zugängen über native Fistelanlagen 10-fach erhöht auf (Schlieps und Erley 2010). Zu den Erregern zählen vor allem *Staphylococcus aureus*, koagulase-negative Staphylokokken (CNS) und Enterokokken (Gupta und Yassin 2013). Die Bakteriämien entstehen nach Kolonisation und Ausbildung von Biofilmen an den inneren Katheteroberflächen (Gupta und Yassin 2013).

Eine frühe Überweisung in eine nephrologische Klinik, eine Optimierung des Ernährungszustandes der Patienten und nach Möglichkeit die Vermeidung von Zugängen über Kathetern im Langzeitverlauf haben sich als protektive Faktoren bezüglich einer Reduktion der Inzidenz für septische Infektionen erwiesen (Powe et al. 1999, Gupta und Yassin 2013).

1.4 Dialyseverfahren

1.4.1 Dialyseindikation und Dialysearten

In der Behandlung eines akuten Nierenversagens wird in etwa 40 bis 65 % der Fälle eine Dialysetherapie notwendig, um weitere Komplikationen zu verhindern (Schwenger 2009). Ziel hierbei ist eine Eliminierung urämischer Toxine sowie eine Stabilisierung im Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Säurebasenhaushalt (John und Eckardt 2007). Über den richtigen Zeitpunkt einer Dialyseeinleitung existieren widersprüchliche Daten (Fink et al. 1999, Cooper et al. 2010). Nach den aktuellen Empfehlungen der „European Renal Practice Guidelines“ sollte mit der Dialysetherapie begonnen werden, wenn die GFR unter $15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ fällt und mindestens eines der folgenden Kriterien auftritt: Symptomatik einer Urämie, fehlende Kontrolle einer Überwässerung oder Hypertonie, progrediente Verschlechterung des Ernährungszustandes. Unerlässlich wird die Therapie bei Absinken der GFR auf unter 6 ml/min/1,73m^2 , selbst bei fehlender Klinik (Tattersall et al. 2011).

Zur extrakorporalen Nierenersatztherapie stehen Hämodialyse- (HD) und Hämo-filtrationsverfahren zur Verfügung (HF/HDF). Beide können intermittierend oder kontinuierlich eingesetzt werden (Kierdorf 1998, Schwenger 2009). Die Hämodialyse beruht auf einem Diffusionsprinzip, bei dem es zu einem Stofftransport kleinmolekularer Substanzen aus dem Blut in die Dialyseflüssigkeit durch eine semipermeable Membran entsprechend eines Konzentrationsgefälles kommt. Bei der Hämo-filtration (HF) erfolgt der Transport in Folge einer Druckdifferenz zwischen Blut- und Dialysekompartiment sowie in Abhängigkeit der Porengröße nach dem Prinzip der Konvektion. Die Hämodiafiltration (HDF) vereinigt die Prozesse der Diffusion und Konvektion (Bingold 2007, Kierdorf 1998).

1.4.2 Kontinuierliche Nierenersatztherapie

Zu den kontinuierlichen Dialysen zählen Verfahren mit Laufzeiten über 24 Stunden ohne geplante Unterbrechung. Üblicherweise werden heute venovenöse Dialysen für eine kontinuierliche Nierenersatztherapie angewandt, darunter die kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (CVVHD), die kontinuierliche venovenöse Hämofiltration (CVVH) oder die kontinuierliche venovenöse Hämodiafiltration (CVVHDF, Schärer und Mehls 2013, Weinreich et al. 2015). Früher eingesetzte kontinuierliche arteriovenöse Verfahren zählen heute aufgrund ihrer höheren Komplikationsrate und der nur unzureichenden Effizienz bei gegebener Blutdruckabhängigkeit nicht mehr zum Standard (Kierdorf 1998, Kielstein 2006, Weinreich et al. 2015). Venovenöse Verfahren haben sich zunehmend besonders bei kritisch kranken Patienten im hämodynamisch instabilen Zustand bewährt, da aufgrund langer Dialysezeiten langsame Volumenänderungen besser toleriert werden (Jörres und Frei 2001, John und Eckardt 2007). Darüber hinaus wird bei kontinuierlicher Anwendung der Säurebasen- und Elektrolythaushalt weniger beeinträchtigt (Rabindranath et al. 2007). Dem gegenüber stehen höhere Therapiekosten und lange Immobilisierungszeiten für die Patienten sowie mögliche Komplikationen, die sich aus einer andauernden, aber notwendigen Antikoagulation ergeben können (Bingold et al. 2007).

1.4.3 Intermittierende Nierenersatztherapie

Intermittierende Nierenersatzverfahren kommen vorrangig bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, bei stabilen Patienten mit isoliertem Nierenversagen, aber auch bei akut lebensbedrohlichen Elektrolytentgleisungen zum Einsatz (Bingold et al. 2007, Jörres 2010). Zudem profitieren Patienten mit Gerinnungsstörungen oder Blutungsrisiken von dieser Methode, zumal eine intermittierende Dialyse unter bestimmten Voraussetzungen (hoher Blutfluss und Freispülen des Systems) auch ohne Antikoagulationstherapie durchgeführt werden kann (Jörres 2010b). Eine intermittierende Hämodialyse ist im Vergleich zu allen kontinuierlichen Verfahren

führend in ihrer Effektivität pro Zeiteinheit (Kierdorf 1998). Hinsichtlich der Letalität der verschiedenen Behandlungsformen lassen sich anhand vorliegender Studien nur schwer Aussagen treffen. Dies ist begründet in unterschiedlichen, häufig nicht vergleichbaren Patientenkollektiven. So werden Patienten mit höherem Schweregrad ihres Krankheitszustandes im Allgemeinen bevorzugt mit einer kontinuierlichen Ersatztherapie behandelt (Kierdorf 1998). Zu den Nachteilen eines intermittierenden Verfahrens zählt eine größere hämodynamische Belastung bei einer durchschnittlichen Dialysezeit von drei bis vier Stunden und die Gefahr eines Dysäquilibrium-Syndroms mit nachfolgendem Hirnödem bei zu schneller Absenkung osmotisch wirksamer Substanzen im Blut (Benad 2011).

1.4.4 Verlängert intermittierende Verfahren am Beispiel der Genius-Dialyse

Intermittierende Verfahren können auch mit einer längeren Laufzeit durchgeführt werden, besonders im Rahmen nächtlicher Dialysen chronisch niereninsuffizienter Patienten (Weinreich et al 2015). Weiterentwickelte Therapieverfahren bieten Hybridsysteme, sogenannte SLED-Dialysen („slow extended daily dialysis“). Sie werden in Deutschland nahezu ausschließlich mit einem GENIUS-Dialysegerät durchgeführt (Kielstein 2006, Weinreich et al. 2015). Bei Laufzeiten bis zu 18 Stunden kann ein langsamerer und damit für den Kreislauf schonenderer Volumenentzug erfolgen. Hinsichtlich der Effektivität und Kreislaufstabilität scheint es anhand der Datenlage keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu kontinuierlichen Verfahren zu geben (Kielstein 2006). Allerdings konnte ein deutlich geringerer Heparinverbrauch nachgewiesen werden (Kielstein 2006, Jörres 2010b). Die diskontinuierliche Therapie bietet darüber hinaus eine bessere Planbarkeit hinsichtlich diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen und die Möglichkeit einer ausreichenden Mobilisierung des Patienten. Zudem können Kosten durch einen personell geringeren Aufwand sowie bei der Herstellung des Dialysats reduziert werden (Kielstein 2006, Jörres 2010b).

2 Ziele der Arbeit

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob ein Einsatz gebrauchter Dialysefilter für kulturelle Nachweise potentieller Sepsiserreger möglich ist. Darüber hinaus soll festgestellt werden, ob auch positive Ergebnisse bei blutkulturnegativen Patienten erfasst werden können.

Ein weiterer Studienblock von Filterproben chronisch niereninsuffizienter, dialysepflichtiger Patienten dient zum Nachweis Bakteriämien in einem für die Dialysestation repräsentativen Patientenkollektiv. Es wird evaluiert, ob ein Einsatz im Rahmen eines Screeningprogrammes zukünftig von Nutzen sein könnte.

Schließlich werden die Ergebnisse mit denen der Blutkulturen verglichen und eine Aussage darüber getroffen, in welchem Zeitraum erste Befunde vorliegen.

Folgende Arbeitshypothesen werden aufgestellt:

1. Dialysefilter können genutzt werden, um im Blut niereninsuffizienter septischer Patienten Erreger durch konventionelle mikrobiologische Verfahren nach enzymatischer Vorbehandlung nachzuweisen.
2. Die Analyse der Dialysefilter eignet sich auch als Screeningmethode für chronisch niereninsuffiziente, dialysepflichtige Patienten, um Bakteriämien frühzeitig zu erkennen.

3 Methodik

3.1 Methodenentwicklung

Die Idee zur Arbeit entwickelte sich aus verschiedenen Überlegungen. Dass die Blutkultur vorrangig im Rahmen ihrer geringen Sensitivität Limitationen in ihrem Einsatz erfährt, belegen zahlreiche Arbeiten (Previsdomini et al. 2012, Hunfeld et al. 2008). PCR-geführte Nachweise waren daher in vergangener Zeit immer wieder

Mittelpunkt verschiedener Studien (Hunfeld et al. 2008). Auch die Verwendung gebrauchter Dialysefilter ist bereits experimentell getestet worden (Ratanarat al. 2007, Hansard et al. 2004). Ihre große innere Oberfläche und die lange Kontaktzeit mit einem hohen Blutvolumen bieten gute Bedingungen für eine mögliche Adhärenz. Basierend auf vergangene Publikationen wurde nun ein Konzept erstellt, das bisher eingesetzte Methoden kombiniert. Aus enzymatisch aufgearbeiteten Filterproben sollten potentielle Sepsiserreger kulturell angezüchtet werden. Dies böte den Vorteil, das Verfahren auch für eine antimikrobielle Testung zugänglich zu machen. Aus der Literatur ist bekannt, dass eine enzymatische Trennung von Bakterien an Fremdmaterialien möglich ist (Kaplan et al. 2004). Es erschienen diverse Arbeiten, in denen die Proteinase K des Schimmelpilzes *Tritirachium album*, eine unspezifische Serinprotease, favorisiert wurde (Al-Fattani und Douglas 2006, Ratanarat et al. 2007, Boles und Horswill 2008).

Um optimale Bedingungen für die Erreger in den abgenommenen Dialysefiltern zu schaffen, inkubierten die Proben zunächst vor der eigentlichen enzymatischen Behandlung in einem Universalnährmedium bei 37 Grad Celsius. Anwendung fand die Trypticase-Soja-Bouillon (TSB), ein Medium zum Nachweis aerober und fakultativ anaerober Mikroorganismen (Weinstein et al. 1985, Al-Fattani und Douglas 2006). Auch die Proteinase K ist, in entsprechend des Herstellers vorgegebener Konzentration, beigelegt worden. In einem letzten Arbeitsgang der Filteraufbereitung sollten die Filterkapillaren isoliert entnommen und inkubiert werden. Eine mechanische Öffnung der Filter schien hierfür die schnellste und kostengünstigste Möglichkeit. Nach jedem Durchgang wurden Sägeblätter und Säge autoklaviert.

Zugelassen war die Studie durch das Ethikkomitee der Universitätsklinik Jena (2710-12/09). Die zu untersuchenden gebrauchten Dialysefilter wurden als biologischer Abfall eingestuft. Die Patientendaten blieben anonym. Zu keiner Zeit hatte die Methode oder deren Ergebnisse Einfluss auf Therapieentscheidungen jeglicher Art.

Die Patienten sind nach internationalen Leitlinien entsprechend ihrer Befunde behandelt worden. Auch eine Veränderung in der Antibiotikatherapie blieb von dieser Studie unberührt.

3.2 Patienten

In die vorliegende prospektive Kohortenuntersuchung waren insgesamt 29 Patienten des Universitätsklinikums Jena eingeschlossen. Die Studie gliederte sich in zwei Abschnitte.

In den ersten Teil der Untersuchung wurden 16 Patienten der Intensivstation im Zeitraum von März 2010 bis Mai 2011 aufgenommen. Die Einschlusskriterien stellten die Diagnose einer Sepsis bei gleichzeitigem Nierenversagen dar. Die Patienten sind hierbei in Anlehnung an die ACCP- und SCCM-Kriterien bei entsprechender Klinik und ggf. nachgewiesenem plausiblen Fokus oder bereits vorhandenem positiven Blutkulturbefund als septisch eingestuft worden.

Im Juli 2011 wurden 13 chronisch niereninsuffiziente Patienten unter intermittierender Dialysetherapie unabhängig ihres stationären Krankheitsgeschehens in den zweiten Studienabschnitt einbezogen. Die Patientenauswahl unterlag keinen Ausschlusskriterien. Das Kollektiv sollte charakteristisch für Patienten mit terminalem Nierenversagen außerhalb einer intensivmedizinischen Betreuung sein.

Eine Analyse beider Patientengruppen erfolgte je nach Datenlage hinsichtlich verschiedener Aspekte. Neben demographischen Daten wie Alter und Geschlecht wurden die Aufnahme Gründe und Komorbiditäten evaluiert, Liegezeiten datiert und Mortalitäten erfasst. Klinische Befunde und Daten einer bevorstehenden antimikrobiellen Therapie wurden niedergeschrieben und die Ergebnisse der Blutkulturen sowie weiterer mikrobiologischer Untersuchungen verzeichnet. Scorewerte des Sequential Organ Failure Assessments (SOFA) sowie der Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II der ITS-Patienten wurden ermittelt und Laborparameter wie Leukozyten, C-reaktives Protein (CRP) und PCT festgehalten.

3.3 Untersuchungsmaterialien

3.3.1 Filter

In der vorliegenden Arbeit wurden gebrauchte Dialysefilter verwendet, um aus dem Blut- und Dialysekompartiment, nach enzymatischer Vorbehandlung und mechanischer Öffnung der Filter, bakterielle Erreger kulturell anzuzüchten und die Ergebnisse mit denen der abgenommen Blutkulturen zu vergleichen. Die akute Nierenersatztherapie auf der ITS erfolgte unter Einsatz einer CCVHD (Multifiltrate[®], Fresenius Medical Care) oder einer SLEDD (Genius[®], Fresenius Medical Care). Verwendung fanden Ultraflux[®]-Filter und GENIUS[®] sledd Flux-Kapillarhämofilter. Die intermittierende Hämodialyse im zweiten Studienabschnitt erfolgte mittels FX-class High-Flux-Dialysatoren bzw. Fresenius Polysulfon[®] Low-Flux-Dialysatoren (HPS; Fresenius Medical Care). FX 60-Filter bzw. F6/F7 HPS-Filter kamen zum Einsatz.

3.3.2 Weitere Materialien und Geräte

Zusätzlich zu den beschriebenen Dialysegeräten und Filtern fanden weitere Materialien und Geräte ihre Anwendung. Diese sind in Tabelle 3 mit ihren jeweiligen Herstellerangaben dargestellt.

Tabelle 3: Übersicht über eingesetzte Utensilien mit Herstellerangaben

Utensilien	Name des Herstellers , Ort (Land)
500ml-Glasflaschen	Schott, Mainz (Deutschland)
Bahr-Klemmen	MedGyn Products, Addison (USA)
Bode Sterillium®	Bode Chemie Hamburg (Deutschland)
Inject® Einwegspritzen	B.Braun, Melsungen (Deutschland)
Kanülen Braun Sterican®	B.Braun, Melsungen (Deutschland)
Meliseptol®-rapid Flächendesinfektionsmittel	B.Braun, Melsungen (Deutschland)
Proteinase K	Sigma-Aldrich, St. Louis (USA)
Puk-Säge 150mm	Connex, Oldenburg (Deutschland)
Sägeblätter	Connex, Oldenburg (Deutschland)
sterile Einwegskalpelle	Dahlhausen, Köln (Deutschland)
Trypticase Soja Bouillon	Sigma-Aldrich, St. Louis (USA)

Anmerkung: ml = Milliliter, mm = Millimeter.

3.4 Vorgehen bei der Materialverarbeitung

Nach Beendigung der vorgesehenen Dialysezeit oder nach frühzeitigem Abbruch, bedingt durch notwendige diagnostische oder therapeutische Maßnahmen, wurden die Dialysefilter vom Gerät getrennt. Im ersten Teil der Studie verblieben sie im geschlossenen System und gelangten in sterilen Behältern zeitnah ins Labor, um dort innerhalb einer Stunde mit der Analyse zu beginnen. Die Schläuche der CVVHD- und SLEDD-Filter wurden durchtrennt und mittels der oben genannten Klemmen verschlossen. Im zweiten Teil der Studie sind die Filter noch vor Ort vom System getrennt, mit sterilen Verschlüssen versehen und ins Labor transportiert worden. Die Analyse begann im gleichen Zeitraum. Alle Arbeitsschritte im Labor erfolgten unter einer sterilen Werkbank.

Nach einer zunächst gründlichen Oberflächendesinfektion wurden die Filter zum ersten Mal mit einer Trypticase-Soja-Bouillon gespült. Die dafür verwendeten sterilen Spritzen und Kanülen wurden immer wieder verworfen, um die Gefahr für Kontaminationen zu minimieren. Nach einer Inkubation über 24 Stunden bei 37 Grad

Celsius schloss sich am darauffolgenden Tag die zweite Spülung der Kompartimente an, nun mit einer Proteinase-K-haltigen Trypticase-Soja-Bouillon in einer Konzentration von 150µg/ml. Erneut inkubierten die Filter (37 Grad Celsius, 18 Stunden). Erst dann konnten die Proben im Anschluss an die dritte TSB-Spülung in Zellkulturflaschen asserviert werden. Diese sollten nun die von den Filterkapillaren abgelösten Mikroorganismen enthalten. Die Beschriftung ergab sich aus der Patientenummer sowie der Nummer IB, für Proben des Blutkompartimentes oder ID, für Proben des Dialysekompartimentes. Im letzten Arbeitsschritt erfolgte die mechanische Öffnung der Filter. Entnommene Kapillaren inkubierten in einer weiteren, mit Trypticase-Soja-Bouillon gefüllten Zellkulturflasche. Diese Proben wurden mit der römischen Ziffer II versehen. Für maximal acht Tage befanden sich die Flaschen unter aeroben Bedingungen im Rüttler bei 37 Grad Celsius. Frühestens nach 24 Stunden bei Verdacht auf ein positives Ergebnis, angezeigt durch Trübung, Farb- oder Geruchsänderung der Bouillon, spätestens aber nach Ablauf der gesamten Bebrütungszeit wurden die Proben auf Columbia-Blutagarplatten ausgestrichen und nach einer weiteren Inkubation (über mindestens 24 Stunden) zusammen mit einem Mikrobiologen ausgewertet. Der Prozess der Filterverarbeitung ist zur besseren Übersicht in Abbildung 1 dargestellt.

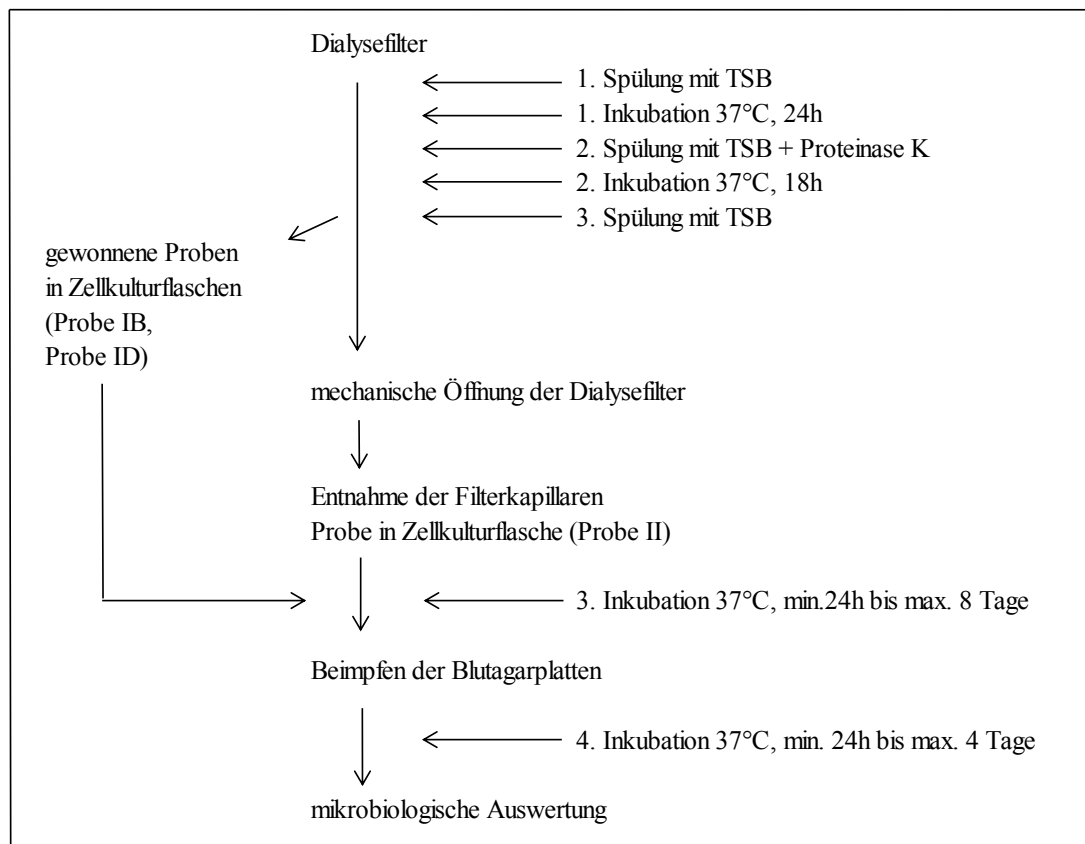


Abbildung 1. Prozess der Filterverarbeitung. *Anmerkung:* Spülungen erfolgten mit jeweils 25ml auf der Seite des Blutkompartimentes und 50 ml auf der Seite des Dialysekompartimentes. Probe IB: gewonnen nach Spülung des Blutkompartimentes, Probe ID nach Spülung des Dialysekompartimentes. TSB = Trypticase-Soja-Bouillon, h = Stunden

3.5 Statistische Analysen

Die vorliegenden Daten wurden mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS 13.0 (SPSS Inc. 2004) ausgewertet. Zunächst erfolgten deskriptive Analysen der erhobenen Patientendaten aus beiden Studienabschnitten. Hierbei wurden für alle nominal skalierten Variablen die absoluten und relativen Häufigkeiten ermittelt, für alle intervallskalierten Variablen die minimalen und maximalen Werte sowie Mittelwerte und Standardabweichungen bzw. Mediane und Interquartilsabstände errechnet.

Im Anschluss an die deskriptiven Analysen der Patientendaten erfolgte die Auswertung der vorgenommenen Filteranalysen. Die Ergebnisse sind im Zusammenhang mit klinischen, röntgenologischen und weiteren mikrobiologischen Befunden interpretiert und als positiv, falsch positiv oder negativ bewertet worden.

Für die Auswertung kamen schließlich inferenzstatistische Verfahren zum Einsatz. Es wurde auf den Chi-Quadrat-Test bei nominal skalierten Daten bzw. auf den Mann-Whitney-U-Test im Falle von intervallskalierten Daten zurückgegriffen. Ein p-Wert $< 0,05$ galt als signifikantes Ereignis.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse des ersten Studienabschnittes

4.1.1 Deskriptive Analyse der Patientendaten

Im ersten Abschnitt der Studie wurden 16 ITS-Patienten ausgewählt, die die genannten Sepsis-Kriterien erfüllten und gleichzeitig mit einem Dialyseverfahren behandelt wurden. Das Durchschnittsalter der neun männlichen (69,2 %) und vier (30,8 %) weiblichen Probanden lag bei $63,4 \pm 13,3$ Jahre. Die Komorbiditäten der Patienten sind zur besseren Übersicht in Abbildung 2 dargestellt.

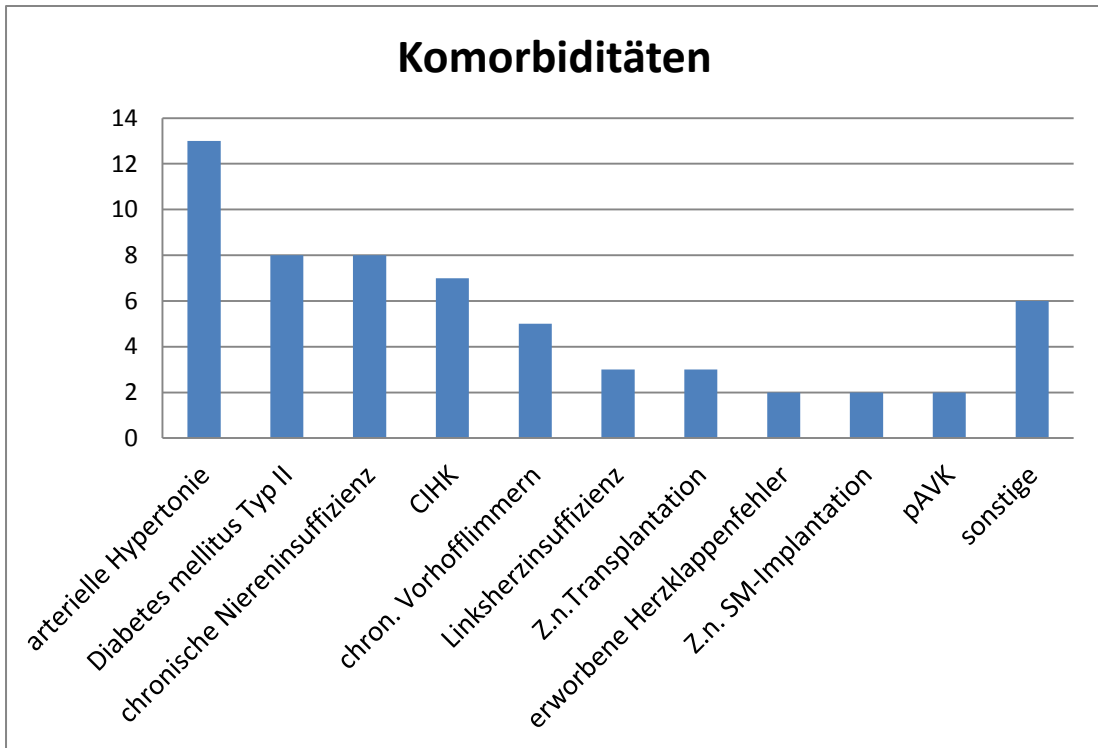


Abbildung 2. Übersicht über Komorbiditäten – erster Studienabschnitt. Anmerkung: CHIK = chronisch ischämische Herzkrankheit, Z. n. = Zustand nach, SM = Herzschrittmacher, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit. Sonstige: Z. n. koronarer Stent-Implantation, Z. n. koronarer Bypass-OP, Cholezystolithiasis, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Leberzirrhose, Z. n. Apoplex

Insgesamt drei Patienten (18,8 %) verstarben während ihres ITS-Aufenthaltes, darunter zwei männliche und eine weibliche. Bei acht der 16 Patienten war eine chronische Niereninsuffizienz vorbeschrieben. Vier unter ihnen befanden sich bereits vor dem ITS-Aufenthalt im terminalen Stadium der Niereninsuffizienz und wurden mit einer intermittierenden Dialyse therapiert. Alle Patienten erlitten im Rahmen ihres Krankheitsgeschehens eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion. Die Dialysetherapie erfolgte auf der Intensivstation mit einem kontinuierlichen oder SLEDD-Verfahren (zu je 50 %).

Alle Patienten sind antimikrobiell vorbehandelt worden. Am Filterabnahmetag lief diese Therapie bei 14 der 16 Patienten (87,5 %). Das Spektrum der verabreichten Antibiotika ist in Abbildung 3 aufgeführt.

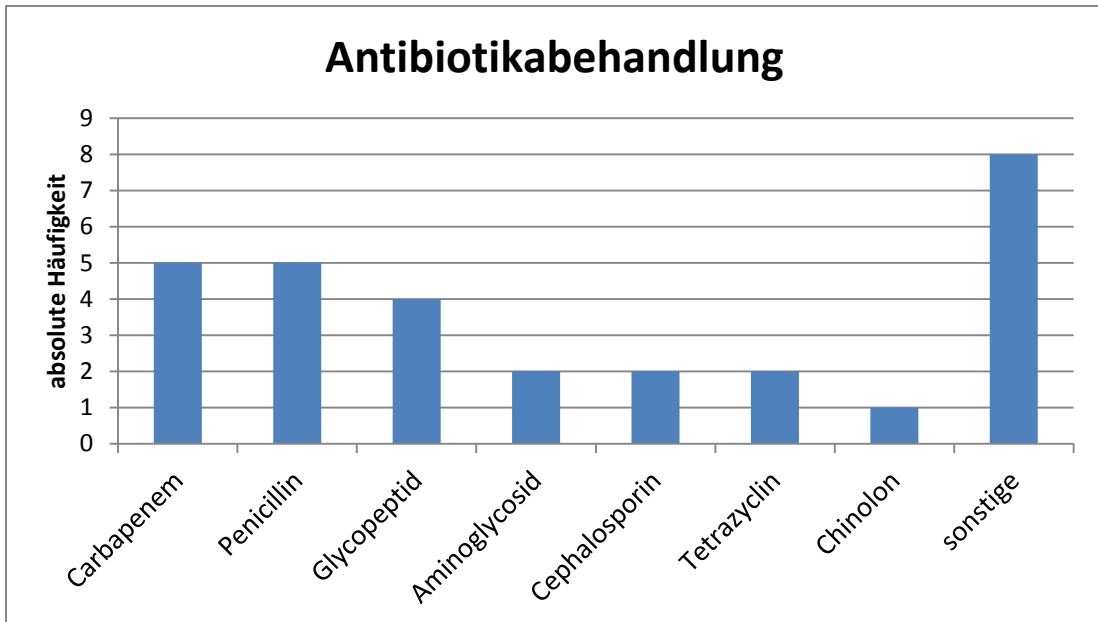


Abbildung 3. Übersicht über Antibiotikabehandlungen – erster Studienabschnitt.

Anmerkung: sonstige Antibiotika: Polymyxine, Gyrasehemmer, Metronidazol, Lincosamide

Die Filteruntersuchung erfolgte durchschnittlich vier Tage (IQR: 2,8–7,5) nach Beginn der Antibiotikatherapie. Die mediane Liegezeit der Patienten auf der ITS betrug 32,5 Tage (IQR: 24–42,2). Bis zur Filteranalyse vergingen 11 Tage (Median, IQR: 6,3–27). Die Dialysezeit variierte von 6 bis 75 Stunden (Median: 28,0h; IQR: 9,9–40,8). Zur prognostischen Einschätzung wurden die APACHE II- und SOFA-Scorewerte ermittelt (Vincent et al. 1998, Knaus et al. 1985). Eine ausführliche Übersicht der relevanten Patientendaten findet sich im Anhang C.

4.1.2 Blutkultur- und Filteranalysen

Um die Interpretation der Ergebnisse aus den Filteranalysen hinsichtlich der Einteilung als richtig oder falsch positiv zu bewerten, wurden die Anamneseerhebung, der klinische Verlauf und weitere diagnostische Untersuchungsbefunde herangezogen. Zusammen mit mikrobiologischen Vorbefunden konnten mögliche, der Sepsis zugrunde liegende Fokusse ermittelt werden, darunter Infektionen des tieferen Respirationstraktes (75 %), abdominale- oder Wundinfektionen (50 %),

Harnwegsinfektionen (12,5 %) und bakterielle Endokarditiden (6,25 %). Hervorzuheben ist, dass bei den meisten Patienten der Fokus aufgrund parallel ablaufender Infektionen letztendlich nicht eindeutig benannt werden konnte (93,8 %). Lediglich ein Patient zeigte einen eindeutigen Herdbefund, eine bakterielle Endokarditis (Patient Nr. 15).

In Tabelle 4 werden die Daten der Blutkulturdiagnostik, die Ergebnisse weiterer mikrobiologischer Untersuchungen im Zeitraum der Filteranalyse (+/- fünf Tage) sowie die Befunde der Filterproben dargestellt.

Tabelle 4: Zusammenfassung mikrobiologischer Befunde - erster Studienabschnitt

Pat.-Nr.	BK (n, gesamter stationärer Aufenthalt)	positive BK (n, gesamter stationärer Aufenthalt)	positive BK- Ergebnisse (ges. stationärer Aufenthalt)	weitere positive mikrobiologische Befunde (FA +/- 5d)	Filterergebnisse
1	6	1	<i>Enterococcus</i> (1)	TS: <i>Enterococcus</i> , <i>Candida</i> , CNS UT: <i>Enterococcus</i>	<i>Enterococcus</i>
2	4	2	CNS (2)	TS: CNS, <i>Stenotrophomonas</i> , WA: CNS	negativ
3	7	3	<i>Staphylococcus</i> (2) CNS (1)	BAL: <i>Pseudomonas</i> , ZVK: CNS WA: <i>Enterococcus</i>	<i>Enterococcus</i>
4	0			ZVK: CNS, <i>Enterococcus</i>	<i>Bacillus</i>
5	1	1	CNS (1)	ZVK: <i>Enterococcus</i> BAL: <i>Candida</i> , <i>Enterococcus</i>	negativ
6	1	0		ZVK: <i>Pseudomonas</i> , CNS	negativ
7	0			TS: <i>Enterococcus</i> , CNS; <i>Klebsiella</i> , <i>Candida</i>	negativ
8	2	0		BAL negativ	<i>Streptococcus</i>
9	12	2	<i>Enterococcus</i> (1) CNS (1)	ZVK: <i>Enterococcus</i> , <i>Pseudomonas</i> , CNS WA: <i>Pseudomonas</i>	<i>Bacillus</i>
10	1	1	<i>Enterococcus</i> (1)	keine	<i>Bacillus</i>

Anmerkung: Nr. = Nummer, d = Tage, FA = Filteranalyse, BAL = Bronchoalveoläre Lavage, TS = Trachealsekret, UT = Urintauchkultur, WA = Wundabstrich, ZVK = Zentraler Venenkatheder, CNS = koagulase-negative Staphylokokken. *Staphylococcus* = hier: *Staphylococcus aureus*

Tabelle 4 (Fortsetzung): *Zusammenfassung mikrobiologischer Befunde – erster Studienabschnitt*

Pat.-Nr.	Blutkulturen (n, gesamter stationärer Aufenthalt)	Pos. BK (n, gesamter stationärer Aufenthalt)	Pos. BK- Ergebnisse (ges. stationärer Aufenthalt)	weitere positive mikrobiologische Befunde (FA +/- 5d)	Filterergebnisse
11	3	2	<i>Enterococcus</i> (1) <i>CNS</i> (1)	ZVK, TS, BAL: <i>Enterococcus</i>	negativ
12	6	2	<i>Staphylococc.</i> (1) <i>CNS</i> (1)	ZVK: <i>Enterococcus</i> Shaldon: <i>Enterococcus, Candida</i> Aszites: <i>Enterococcus</i> ; TS: <i>Enterococcus, CNS</i> WA: <i>Staphylococcus, Enterococcus</i>	<i>Enterococcus</i>
13	14	1	<i>CNS</i> (1)	ZVK: <i>Enterococcus</i> Aszites: <i>Enterococcus, CNS</i> ;BAL: <i>Candida</i> WA: <i>Streptococcus</i>	<i>Streptococcus</i>
14	2	0		ZVK: <i>CNS</i> ; Shaldon: <i>Enterococcus, CNS</i> WA: <i>Enterococcus; Candida</i>	negativ
15	8	2	<i>CNS</i> (2)	WA: <i>Acinetobacter, Streptococcus</i> BAL: <i>CNS, Candida</i>	negativ
16	8	2	<i>Candida</i> (1) <i>CNS</i> (1)	ZVK: <i>CNS</i> ; BAL: <i>Candida</i>	negativ

Anmerkung: Nr. = Nummer, pos. = positiv, BK = Blutkultur, d = Tage, FA = Filteranalyse, BAL = Bronchoalveoläre Lavage, TS = Trachealsekret, WA = Wundabstrich, ZVK = Zentraler Venenkatheder, *CNS* = *koagulase-negative Staphylokokken*, *Staphylococc.* = hier: *Staphylococcus aureus*.

Über den gesamten Zeitraum der stationären intensivmedizinischen Behandlung aller 16 Patienten wurden 75 Blutkulturen abgenommen. Unter ihnen waren acht als richtig positiv und elf als falsch positiv bewertet worden. 56 fielen negativ aus. Damit ergibt sich in dieser Arbeit eine Blutkulturrate von 10,7 % (8/75) für richtig positive sowie von 89,3 % (67/75) für die summierten falsch positiven und negativen Proben.

Wird lediglich der Zeitraum von +/- fünf Tagen um die Filteranalyse betrachtet, so konnten aus insgesamt 22 Blutkulturen zwei Proben als richtig positiv gewertet werden (9,1%). *Staphylococcus epidermidis* wurde als falsch positiver Erreger in vier Blutkulturen isoliert (24 %). In 16 Blutkulturen (72,7 %) konnte kein Wachstum nachgewiesen werden.

Unter den insgesamt 16 untersuchten Filtern wurden fünf (31,3 %) Befunde mit *Enterococcus* (3/5) und *Streptococcus* spp. (2/5) als richtig positiv eingestuft. Drei weitere mit ausschließlich isolierten *Bacillus* spp. (3/16, 18,8 %) wurden als Kontamination gewertet. Die übrigen acht getesteten Filter (50 %) blieben auch nach vollständiger Inkubationszeit negativ. Alle richtig und falsch positiven Ergebnisse fanden sich jeweils in den Proben II (siehe Abb.1). Zusätzlich wurden Enterokokken bei einem Patienten (Patient Nr.12) in den Proben IB und ID nachgewiesen, *Bacillus* spp. zusätzlich in einer weiteren Probe ID (Patient Nr. 9).

In 80 % der Fälle (4/5) mit Erregernachweis im Filter fanden sich Übereinstimmungen im Ergebnis der Filteranalysen mit den Blutkulturen oder weiteren mikrobiologischen Untersuchungen. Patient Nr. 1 mit kultivierten Enterokokken aus der Filterprobe zeigte den gleichen mikrobiologischen Erreger in einer Blutkultur und in anderen Untersuchungsmaterialien (Trachealsekret und Urin). Ebenso wurden Enterokokken in der Filteruntersuchung wie auch im Wundabstrich des Patienten Nr. 3 und in verschiedenen weiteren Untersuchungsmaterialien wie ZVK und Trachealsekret des Patienten Nr. 12 isoliert. Streptokokken konnten neben der Filterprobe auch im Wundabstrich des Patienten Nr. 13 nachgewiesen werden. Bei einem

Patienten (Nummer 8) mit nachgewiesenen (Viridans-) Streptokokken in der Filterprobe fielen zuvor abgenommene Blutkulturen und weitere Untersuchungen negativ aus. Der Patient wurde mit septischer Klinik und laufender Antibiose verlegt.

Tabelle 5 zeigt einen Vergleich der Resultate aus der Blutkultur- und Filterprobenanalyse.

Tabelle 5: *Resultate aus Blutkulturdiagnostik und Filteranalyse - erster Studienabschnitt*

Ergebnisse	Blutkulturen	Dialysefilter	<i>p</i> -Wert*
Anzahl der Proben,(n)	75	16	
Patienten mit richtig pos. Ergebnissen, % (n)	43,8 (7/16)	31,3 (5/16)	n.s.
Patienten mit richtig neg. Ergebnissen, % (n)	31,2 (5/16)	50,0 (8/16)	n.s.
Richtig positive Ergebnisse aller Proben, % (n)	10,7 (8/75)	31,3 (5/16)	0,048
Richtig pos. Ergebnisse +/- 5 Tage um die FA	9,1 (2/22)	31,3 (5/16)	n.s.

Anmerkung: *= nach Chi-Quadrat-Test, n = Anzahl, pos. = positiv, neg. = negativ, % = Prozent, FA = Filteranalyse.

Wie in Tabelle 5 ersichtlich wird, ist die Rate richtig positiver Ergebnisse der Filteruntersuchung signifikant höher als die Rate richtig positiver Resultate der Blutkulturdiagnostik ($p = 0,048$, Chi-Quadrat-Test). Dieser Unterschied verliert sich allerdings, wenn lediglich die Blutkulturen +/- fünf Tage um die Filteranalyse für den Vergleich herangezogen werden. Hier beträgt die Rate richtig positiver Filterergebnisse 31,3 %, im Vergleich zur Blutkulturdiagnostik mit 9,1 % ($p > 0,05$, Chi-Quadrat-Test).

In der folgenden Tabelle 6 ist der Vergleich richtig positiver Filter mit falsch positiven und negativen Filtern in Hinblick auf relevante Patientenparameter dargestellt.

Tabelle 6: *Vergleich richtig positiver mit falsch positiven und negativen Filtern in Hinblick auf verschiedene Patientenparameter*

	richtig positive Filter	Summe falsch positiver und negativer Filter	<i>p</i> -Wert*
CRP (mg/l)	85.2 (61.1–240)	154.5 (79.9–180)	> 0.05
PCT (ng/ml)	9.8 (8.3–10.7)	2.7 (0.99–3.8)	0.031
WBC (Gpt/l)	12 (8.8–14)	12.7 (10.2–14.4)	> 0.05
APACHE II Score	22 (20–24)	28 (23.5–32)	> 0.05
SOFA Score	10 (9–12)	12 (10–12.5)	> 0.05
Rate vasoaktiver Medikamente	100 (5/5)	72.7 (8/11)	> 0.05
Rate der Antibiotikatherapie	80 (4/5)	90.9 (10/11)	> 0.05
ITS-Liegedauer (d)	41 (34–56)	28 (20–41.5)	> 0.05
Überleben	100 (5/5)	72.7 (8/11)	> 0.05

Anmerkung: Angaben in Median(IQR) oder Anzahl (%; Prozent), *= Mann-Whitney-U-Test, CRP = C-reaktives Protein, PCT = Procalcitonin, WBC = white blood count (Leukozyten), mg/l = Milligramm pro Liter, ng/ml = Nanogramm pro Milliliter, Gpt/l = Gigapartikel pro Liter

Tabelle 6 zeigt, dass Patienten mit richtig positiver Filteranalyse (5/16) im Vergleich zu denen, deren Filter falsch positiv oder negativ ausfielen (11/16) eine signifikante PCT- Erhöhung am Tag (+/- ein Tag) der Filteruntersuchung aufwiesen. Weitere Laborparameter wie CRP, Leukozyten oder APACHE II- und SOFA-Score waren nicht signifikant erhöht. Auch die Raten antimikrobieller und vasoaktiver

Medikamente, die Liegedauer und Überlebensraten zeigten keine signifikanten Unterschiede.

4.2 Ergebnisse des zweiten Studienabschnittes

4.2.1 Deskriptive Analyse der Patientendaten

Die Patienten der Dialysestation im zweiten Studienabschnitt wurden ohne Ausschlusskriterien ausgewählt. Unter ihnen waren neun männlich (69.2 %) und vier weiblich (30,8 %). Das Alter betrug im Mittel $63,4 \pm 12,8$ Jahre. Die Komorbiditäten der Patienten sind in Abbildung 4 dargestellt.

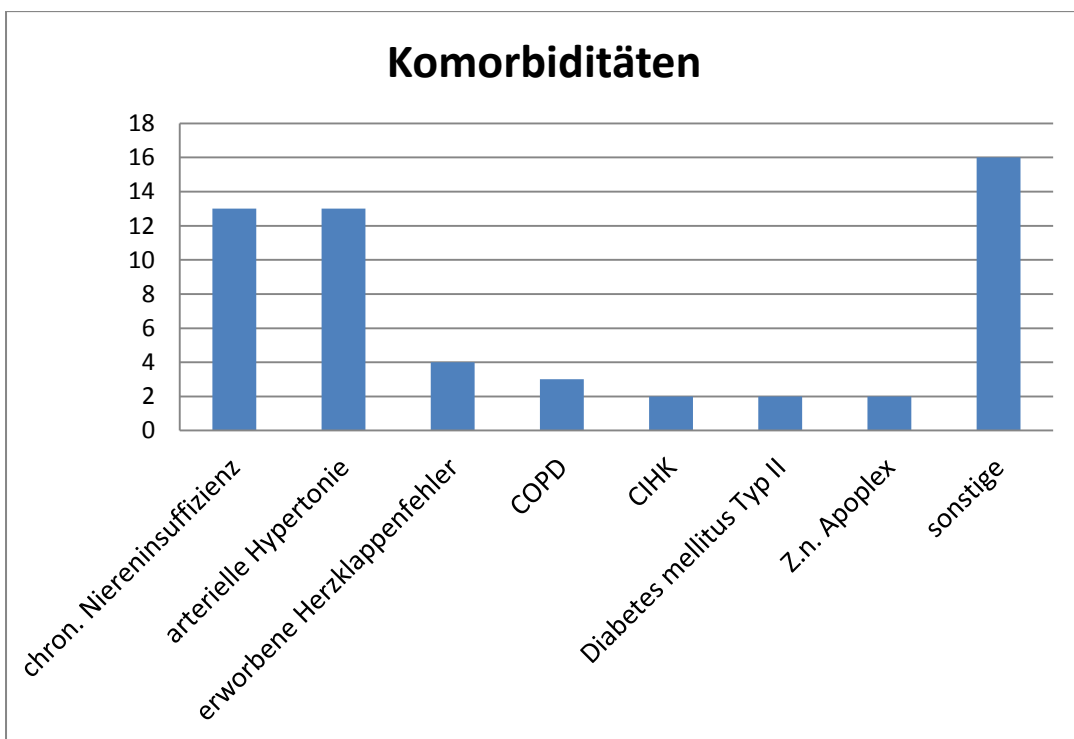


Abbildung 4. Übersicht über Komorbiditäten – zweiter Studienabschnitt. Anmerkung: COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, CHIK = chronisch ischämische Herzkrankheit, Z. n. = Zustand nach. Sonstige: Sonstige: chronisches Vorhofflimmern, Z. n. koronarer Stentimplantation, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus Typ I, Leberzirrhose, Steatosis hepatis, Osteoporose, Katarakt, Polyneuropathie, Autoimmunthyreoiditis, Schizophrenie, Depression, heparininduzierte Thrombozytopenie, Morbus Parkinson.

Die Mortalitätsrate während der stationären Behandlung lag bei 30,8 %. Drei männliche und eine weibliche Patientin verstarben während ihres Aufenthaltes. Sieben der 13 Patienten waren zum Zeitpunkt der Filteranalysen durch klinische Infektzeichen im Sinne einer SIRS auffällig geworden. Ein zugrunde liegender Infektionsfokus konnte bei sechs der sieben Patienten gefunden werden (siehe Anhang B). Eine Therapie mit antimikrobiellen Medikamenten erfolgte bei 10 der 13 Patienten (76,9 %). Am Tag der Filterprobenentnahme selbst waren acht (61,5 %) Patienten unter laufender Antibiotikatherapie (Tabelle 9). Im Mittel betrug die Laufzeit der Filter in etwa vier Stunden ($3,9 \pm 0,6$). Die mediane Zeit der stationären Aufnahme bis zur Filteranalyse dauerte 13 Tage (IQR: 6,5–29), die Dauer der stationären Behandlung 24 Tage (IQR 8–36). Eine Zusammenfassung über die evaluierten Patientendaten ist in Anhang D zu finden.

4.2.2 Blutkultur- und Filteranalysen

Eine Übersicht über mikrobiologische Befunde zeigt die nachfolgende Tabelle 7. Dargestellt sind die Ergebnisse der Blutkulturdiagnostik, weiterer mikrobiologischer Untersuchungen sowie der Filteranalyse.

Tabelle 7: Zusammenfassung mikrobiologischer Befunde - zweiter Studienabschnitt

Patient-Nr.	Filter-Nr.	Blutkulturen (n, ges. stationärer Aufenthalt)	Pos. BK (n, ges. stationärer Aufenthalt)	Pos. BK-Ergebnisse (ges. stationärer Aufenthalt)	Weitere positive mikrobiologische Befunde (FA +/- 5 d)	Filterergebnisse
1	1	9	2	<i>CNS</i> (2)	BAL: <i>Enterococcus</i>	<i>Enterococcus</i>
2	2	4	0		ZVK: <i>CNS</i>	negativ
3	3	2	0		keine	<i>Pseudomonas</i>
4	4.1.	0	0		keine	<i>CNS</i>
	4.2.	0	0		keine	<i>CNS</i>
5	5	0	0		keine	<i>Streptococcus</i>
6	6	1	0		keine	<i>Corynebacterium</i>
7	7.1.	7	4	<i>Pseudomonas</i> (3) <i>CNS</i> (1)	ZVK: <i>Candida</i> , <i>Enterococcus</i>	<i>Corynebacterium</i>
	7.2.				WA: <i>Candida</i> , <i>Enterococcus</i>	<i>CNS</i>
					ZVK: <i>Coryne</i> , <i>CNS</i>	
8	8.1.	6	0		ZVK: <i>Escherichia</i>	<i>Corynebacterium</i>
	8.2.					<i>CNS</i>
9	9	2	2	<i>Staphylococcus</i> (2)	Stuhl: <i>Salmonella</i>	<i>Corynebacterium</i>
10	10	6	0			negativ
11	11	0	0		keine	<i>Enterococcus</i>
12	12	2	0		keine	<i>CNS</i>
13	13	0	0		keine	<i>CNS</i>

Anmerkung: Nr. = Nummer, n = Anzahl, ges. = gesamt, pos. = positiv, BK = Blutkultur, d = Tage, FA = Filteranalyse, BAL = bronchoalveoläre Lavage, UT= Urintauchkultur, WA = Wundabstrich, ZVK = Zentraler Venenkatheder, *CNS* = koagulase-negative Staphylokokken, *Coryne* = *Corynebacterium*. *Staphylococcus* = hier *Staphylococcus aureus*

Über die gesamte Zeit der stationären Therapie wurden insgesamt 38 Blutkulturen von neun Patienten abgenommen. Mit einer Rate von 13,2 % (5/38) fielen diese bei zwei Patienten richtig positiv aus. Drei Proben mit CNS wurden als falsch positiv (7,9 %) bewertet. In einem Zeitraum der untersuchten Filter +/- fünf Tage wurden vier Blutkulturen abgenommen, alle mit negativem Ergebnis.

Insgesamt wurden 16 Dialysefilter analysiert. Trotz der Vorbehandlung mit antimikrobiellen Medikamenten bei 10 der 13 Patienten fanden sich 14 positive Befunde unter den Filteranalysen. Darunter wurden zwei als richtig positiv (15,4 %) gewertet, während parallel abgenommene Blutkulturen negativ ausfielen. Aus der Filterprobe Nr. 1 konnten Enterokokken kultiviert werden. Der Patient zeigte klinisch rezidivierende Fieberschübe. Enterokokken fanden sich ebenso in einer bronchoalveolären Lavage (BAL). Bereits zuvor konnten sie in einem ZVK nachgewiesen werden. In der zweiten, als richtig positiv gewerteten Filteruntersuchung Nr. 3 wurde *Pseudomonas* isoliert. Bei Zustand nach rezidivierender Zystitis zeigte diese Patientin wiederkehrende Fieberschübe. Die untersuchten Urinproben fielen neben dem Blutkulturergebnis nach bereits begonnener Antibiose negativ aus. Mit einer Hyperthermie und Tachycardie > 90/min erfüllten beide Patienten die Kriterien einer SIRS.

In drei weiteren Analysen mit nachgewiesenen Erregern (Corynebakterien bzw. CNS in der Filterprobe Nr. 7.1. bzw. 7.2. und Enterokokken in der Filterprobe Nr. 11) fiel die diagnostische Interpretation bezüglich der Differenzierung richtig oder falsch positiver Befund letztendlich nicht eindeutig aus.

Neun der 16 untersuchten Filter (56,3 %) wurden als falsch positiv gewertet. Aus ihnen konnten CNS (5/16), Corynebakterien (3/16) und in einer Probe Viridansstreptokokken (1/16) isoliert werden. Sieben Patienten mit kontaminierter Filtererprobe blieben klinisch ohne Verdacht auf eine vorliegende Infektionsreaktion, darunter auch Patient Nr. 5 mit Viridansstreptokokken im Filter. Im Gegensatz zum ersten Studienabschnitt konnte demnach der Befund hier als falsch positiv eingeordnet werden. Zwei der neun Patienten erfüllten die Kriterien einer SIRS. Patient Nr. 9 war im Zeitraum der Filteranalyse an einer Salmonelleninfektion erkrankt, Patient Nr. 8 von einer E. coli-Sepsis betroffen. In diesen beiden Fällen erschienen die in der Filterprobe nachgewiesenen Erreger (Corynebakterien, CNS) als Infektionsursache nicht plausibel und wurden ebenso als Kontaminanten gewertet.

Zwei untersuchte Filterproben blieben auch nach acht Tagen Inkubation ohne Wachstum.

In den als richtig positiv bewerteten Filteranalysen Nr. 1 und 3 konnten die Erreger in den Proben IB (Enterokokken) und ID (*Pseudomonas*) isoliert werden, bei jeweils gleichzeitig

CNS-kontaminierter Probe II (zum Vergleich siehe Abb.1). Die nicht eindeutig interpretierbaren Befunde der Filter Nr. 7.1., 7.2. und 11 fanden sich jeweils in den Proben IB (2 Proben), ID (1) und II (1). Kontaminationen fanden sich in den Proben IB (6), ID (10), II (11).

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse aus Blutkultur- und Filteranalyse zeigt die nachfolgende Tabelle.

Tabelle 8: *Resultate aus Blutkulturdiagnostik und Filteranalyse - zweiter Studienabschnitt*

Ergebnisse	Blutkulturen	Dialysefilter	p-Wert*
Anzahl der Proben,(n)	38	16	
Patienten mit richtig pos. Ergebnissen, % (n)	15,4 (2/13)	15,4 (2/13)	n.s.
Patienten mit richtig neg. Ergebnissen, % (n)	76,9 (10/13)	15,4 (2/13)	n.s.
Richtig positive Ergebnisse aller Proben, % (n)	13,2 (5/38)	12,5 (2/16)	n.s.
Richtig pos. Ergebnisse +/- 5 Tage um die FA	0 (0/38)	12,5 (2/16)	n.s.

Anmerkung: *= nach Chi-Quadrat-Test, pos. = positiv, neg. = negativ, n = Anzahl, % = Prozent, FA = Filteranalyse.

Im zweiten Teil der Studie wurden während der Inkubation der Zellkulturflaschen die Zeiträume dokumentiert, in denen sich die Proben im Sinne eines Wachstums der Erreger färblich oder im Geruch verändert hatten. Unter den 32 (richtig wie falsch) positiven aus insgesamt 48 Proben (IB, ID und II) der 16 Filter konnte dabei in den meisten Fällen (22/32), die beiden richtig positiven Proben eingeschlossen, eine Veränderung des Mediums bereits nach 24 Stunden Inkubation festgestellt werden. Damit war eine erste Auswertung der Kolonien schon am zweiten Tag nach der Filterbearbeitung möglich. Insgesamt 10 der 32 Proben aus sieben Filtern wurden erst in einem Zeitraum von über 24 Stunden positiv, alle mit einem später falsch positiven Kulturergebnis. In diesen Proben waren CNS nach zwei bis vier Tagen und Corynebakterien nach einer Inkubationszeit von vier bis sechs Tagen nachweisbar.

5 Diskussion

Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich mit der Frage, ob sich aus Dialysefiltern septischer Patienten nach enzymatischer Vorbehandlung Erreger kultivieren lassen und das Verfahren zur Verbesserung der Erregeridentifizierung bei Sepsis beitragen kann. Des Weiteren sollte herausgefunden werden, ob sich die Analyse der Filter auch als Screeningmethode für den Nachweis frühzeitiger Infektionen bei klinisch asymptomatischen, dialysepflichtigen Patienten eignet.

Entsprechend der publizierten Datenlage bestätigen die vorliegenden Ergebnisse, dass eine Erregerisolierung anhand aufgearbeiteter Dialysefilter prinzipiell möglich ist. In vergangener Zeit wurden bereits PCR-geführte Nachweise nach enzymatischer Vorbehandlung erfolgreich eingesetzt (Ratanarat al. 2007), aber auch physikalische Trennverfahren kamen zur Anwendung (Hansard et al. 2004). Das hier aufgeführte Verfahren zielte auf eine enzymatische Trennung der Kolonien von den Kapillaroberflächen und nachfolgende kulturelle Diagnostik.

Im ersten Abschnitt der Studie konnten Sepsiserreger der ITS-Patienten zu 31,3 % nachgewiesen werden. Zu den richtig positiven Befunden wurden Enterokokken, Streptokokken und *Pseudomonas* gezählt.

Im zweiten Abschnitt wurden 15,4 % der Filterproben positiv getestet. Hier ließen sich *Enterococcus* und *Pseudomonas* isolieren. Die beiden Patienten erfüllten retrospektiv die Kriterien einer SIRS. Damit kann die Frage, ob sich bei chronisch niereninsuffizienten Patienten unter intermittierender Dialysetherapie im Sinne eines Screeningverfahrens mit der beschriebenen Methode auch relevante Erreger finden lassen, wenn klinische Befunde (noch) unauffällig sind, anhand der erhobenen Daten nicht beantwortet werden.

Die Gesamtrate richtig positiv getesteter Blutkulturen beider Studienabschnitte betrug 12 % und entspricht damit in etwa den Angaben aus der Literatur. Die addierte Rate richtig positiver Filterergebnisse aus beiden Studienabschnitten lag bei 21,9 %. Zum Vergleich geeigneter erscheint jedoch aufgrund unterschiedlicher Ausgangspunkte lediglich die positive Filternachweisrate des ersten Abschnittes (31,3 %), denn während Blutkulturen nur bei einem begründeten Sepsisverdacht abgenommen wurden, sind die Filter im zweiten Abschnitt unselektiert untersucht worden. Betrachtet man nur den ersten Abschnitt, so fällt die Positivrate der Filter signifikant höher aus als die der Blutkulturen. Ein übereinstimmender Befund zwischen Blutkultur- und Filterergebnis konnte in beiden Abschnitten jedoch in nur einem

Fall gefunden werden. Um einen aussagekräftigen Vergleich zwischen Blutkultur und Filteranalyse ziehen zu können, waren die Fallzahlen der Studie zu gering.

Werden die Resultate der Filteranalyse mit zusätzlichen Befunden mikrobiologischer Untersuchungen im Zeitraum der Filteranalyse (+/- fünf Tage) verglichen, lassen sich gleiche Ergebnisse bei weiteren vier der sieben richtig positiv getesteten Filtern finden. Mit der Blutkulturdiagnostik zusammen konnten in beiden Studienabschnitten somit insgesamt in fünf der sieben Fällen (71 %) Übereinstimmungen gefunden werden.

Unter allen richtig positiv getesteten Patienten blieben unter laufender Antibiotikatherapie die abgenommenen Blutkulturen im Zeitraum der Filteranalyse bei drei Patienten negativ (Patient Nr. 8, erster Studienabschnitt sowie Patienten Nr. 1 und 3, zweiter Studienabschnitt). Patient Nr. 8 mit nachgewiesenen Viridansstreptokokken in der Filterprobe befand sich im klinischen Bild einer schweren Sepsis mit ANV, Katecholaminpflichtigkeit, Beatmung und Abfall der Thrombozyten. Ein Fokus konnte nicht eruiert werden. Patient Nr. 1 mit kultivierten Enterokokken erfüllte die Kriterien einer SIRS. Seine Filterprobe zeigte eine Übereinstimmung mit einer zuvor untersuchten BAL. Bei Patient Nr. 3, ebenfalls mit klinisch systemischer Infektionsreaktion, konnte ein plausibler Erregerbefund aus der Filteranalyse (*Pseudomonas*) einem bereits anamnestisch vorliegendem Fokus (Harntrakt) zugeordnet werden.

Dennoch, anhand der geringen Fallzahl können keine allgemeinen Aussagen über die Häufigkeiten positiver Filterergebnisse bei gleichzeitig negativ ausgefallenen Blutkulturen getroffen werden.

In der vorliegenden Studie konnten sieben richtig positive Resultate erreicht werden, trotz antimikrobieller Vorbehandlung bei sechs der sieben Patienten (71,4 %). In allen Fällen wurden Antibiotika eingesetzt, deren antimikrobielle Spektren zufällig auch die isolierten Filtererreger (Streptokokken, Enterokokken, *Pseudomonas*) dieser Studie zumindest potentiell miterfasst haben könnten. Über die tatsächlich vorliegenden Resistenzen können jedoch aufgrund nicht durchgeführter Resistogramme keine Rückschlüsse gezogen werden. Trotz der eingeleiteten adäquaten Therapie waren Erreger kultivierbar. Zum einen ist bekannt, dass Antibiotika teilweise durch den Dialysevorgang eliminiert werden und damit ihren Effekt verlieren, zum anderen ist nachgewiesen, dass die in dieser Studie isolierten pathogenen Bakterien zur Ausbildung von Biofilmen an fremdartigen Oberflächen fähig sind (Rajesh und Ravishankar Rai 2013, Stock 2010). Wie bereits erwähnt, kann die Widerstandsfähigkeit gegen antimikrobielle Substanzen durch diese Formation erhöht werden. Daraus könnte sich zukünftig eine diagnostische Bedeutung abzeichnen, sollten nachfolgende Studien bestätigen,

dass ein erfolgreicher Erregernachweis trotz bereits initial eingeleiteter Antibiose möglich ist. Dies würde einen deutlichen Vorteil gegenüber dem Nachweis mittels Blutkultur bedeuten und einen wichtigen Faktor darstellen, der den womöglich zukünftigen Einsatz des Verfahrens stärken könnte.

Mit den mehrheitlich nachgewiesenen Enterokokken (57,1 %) und Streptokokken unter den richtig positiven Ergebnissen (28,6 %) wurden vor allem Gram-positive Bakterien isoliert. Dagegen verweisen Daten einiger zurückliegender Studien auf ein Überwiegen Gram-negativer Septikämien unter stationären Bedingungen (Marra et al. 2011, Munita et al. 2011, Mayr et al. 2013). *Pseudomonas*, der alleinige Gram-negative Befund unserer Arbeit, wird in einer Veröffentlichung von Mayr und Kollegen als der zweithäufigste nosokomial nachgewiesene Erreger im Blut benannt (Mayr et al. 2013). Über die Jahre vollzog sich allerdings ein Wandel im Spektrum der Erreger. Gram-positive Bakterien, allen voran *Staphylococcus aureus*, stiegen deutlich in ihrem Vorkommen (Bauer 2006, Tak et al. 2013, Mayr et al. 2013). Die beschriebenen Häufigkeiten der CNS-Befunde unter den Gram-positiven Erregern sollten jedoch kritisch bewertet werden, da unterschiedliche Autoren oftmals keine einheitlichen Einschlusskriterien benutzen und so die Interpretation im Sinne einer vorliegenden Sepsis falsch hoch ausfallen könnte (Bodmann et al. 2001). Im stationären Sektor sind es heute vor allem Enterokokken und Staphylokokken (Bauer 2006), die durch ihr hohes Resistenzverhalten gegenüber Umweltfaktoren und Antibiotika zu den wichtigsten nosokomialen Erregern überhaupt zählen (Stock 2010, Kipp et al. 2004).

Auch unter Dialysepatienten scheint besonders *Staphylococcus aureus* durch Infektionen am Gefäßzugang hauptverantwortlich für septische Verläufe zu sein (Rodriguez Guardado et al. 1997). Das größte Risiko für zugrunde liegende Infektionen geht von den Gefäßzugängen aus (Ridao Curty et al. 2014). Vier der 16 Dialysen des zweiten Studienabschnittes erfolgten über einen Shaldonkatheter, sieben über eine native Fistel sowie je eine über eine Goretexprothese und einen getunnelt angelegten Vorhofkatheter. Zu keinem Zeitpunkt der Filterverarbeitung bestand bei irgendeinem Patienten allerdings der Verdacht einer lokalen Infektion der Dialysezugänge.

Einen Kritikpunkt beider Studienabschnitte stellt die geringe Anzahl der untersuchten Filter dar, wenn gleich der Hauptfokus der Arbeit darin liegen sollte, der Frage nachzugehen, ob eine erfolgreiche Kultivierung der aufgearbeiteten Proben überhaupt möglich ist.

Aufgrund der relativ kleinen Anzahl einbezogener Patienten in die Untersuchung ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse nur eingeschränkt möglich. Daher sind zukünftig weitere

Studien mit größerer Fallzahl unerlässlich. Sie sollten aufzeigen, in welchen Raten sich positive Ergebnisse bestätigen lassen.

Die teilweise aufgetretenen Uneindeutigkeiten hinsichtlich der Interpretation der Befunde stellen eine weitere Limitation der Arbeit dar. Im zweiten Studienabschnitt konnten drei Proben von zwei Patienten nicht sicher interpretiert werden. Einer dieser Patienten zeigte zum Zeitpunkt der Filteranalysen systemische Infektzeichen (Patient Nr. 7), der andere blieb asymptomatisch (Patient Nr. 11). Aus den Filterproben Nr. 7.1 und 7.2 konnten CNS und Corynebakterien kultiviert werden, typische Kontaminationserreger. Dennoch wurden sie nachfolgend auch in den Kulturen eines zentralvenösen Katheters nachgewiesen. Ein Erregernachweis in zwei unterschiedlichen Proben stellt ein Kriterium dar, das gegen eine Kontamination sprechen könnte (Bekeris et al. 2005, Weinstein 2003). Im Gegensatz dazu stehen die Befunde weiterer mikrobiologischer Untersuchungen. Im Zeitraum um die Filteranalyse konnten auch pathogene Erreger wie *Pseudomonas* und *Enterococcus* isoliert werden. Da diese als eher wahrscheinlich für eine zugrunde liegende Infektion anzunehmen sind und eine Kontamination der Filter- und weiterer ZVK-Proben nicht auszuschließen ist, müssen auch die Filterergebnisse dieses Patienten am ehesten den falsch positiven zugeordnet werden. In der Filterprobe Nr. 11 wurden Enterokokken nachgewiesen. Patientin Nr. 11 zeigte laborchemisch ein deutlich erhöhtes CRP, auch erklärbar durch den postoperativen Zustand der Patientin. Klinisch zeigten sich keine Auffälligkeiten. Die Antibiose wurde fünf Tage vor der Filterprobenanalyse beendet. Bis zum Datum der Filteruntersuchung wurden keine weiteren mikrobiologischen Untersuchungen veranlasst. Es lagen keine spezifischen Risikofaktoren vor, die eine endogene Enterokokkeninfektion begünstigt haben könnten wie etwa ein Urindauerkatheter, gastrointestinale-, oder urogenitale Operationen oder Herzklappendefekte (Nerlich und Berger 2003, Darei et al. 2011). Enterokokken können jedoch unter nosokomialen Umständen alle Bereiche der Haut kolonisieren und so zu exogenen Übertragungen und Infektionen führen (Nerlich und Berger 2003). Sie zählen per se nicht zu den typischen Kontaminationserregern (Self et al. 2013, Hashemizadeh et al. 2011, Weinstein 2003, Horii et al. 2011). Sollte das vorliegende Filterergebnis tatsächlich ein richtig positives gewesen sein, wäre zumindest die klinische Relevanz des Befundes fraglich, da auch in den darauffolgenden Tagen keine Symptomatik aufgetreten war.

Die Interpretation der Ergebnisse stellt insgesamt eine große Herausforderung dar. Einschränkend ist auch zu beachten, dass lediglich die Gattungen der Bakterien bestimmt und zum Vergleich herangezogen worden. Bei fehlender Subkultivierung und Klassifizierung der

Arten ist eine als fälschlicherweise angenommene Übereinstimmung zu weiteren mikrobiologischen Untersuchungen nicht mit letzter Sicherheit ausschließbar.

Auch die Einordnungen in richtig oder falsch positive Befunde sind letztendlich nur Interpretationen und im Rahmen dieser Arbeit nicht beweisbar gewesen. Es handelt sich um Einschätzungen, die im Zusammenhang verschiedener Aspekte (Anamnese, Klinik, andere Befunde) getroffen wurden.

Den größten Limitationsfaktor der vorliegenden Arbeit stellen die kontaminierten Proben dar. Obwohl in allen Arbeitsschritten darauf geachtet wurde, keine Verunreinigungen entstehen zu lassen, zeigen die Ergebnisse eindeutig, dass sich diese nicht vermeiden ließen. So ergab sich in der Studie eine hohe Rate falsch positiver Ergebnisse, besonders im zweiten Abschnitt. Insgesamt konnte CNS am häufigsten nachgewiesen werden, nachfolgend Corynebakterien, *Bacillus* spp. und Viridansstreptokokken, typische kontaminante Erreger (Self et al. 2013, Hashemizadeh et al. 2011, Weinstein 2003, Horii et al. 2011 Suwanpimolkul et al. 2008).

CNS, als Vertreter der physiologischen Hautflora, zählen zu den meist isolierten Keimen in kontaminierten Proben (Weinstein 2003, Hashemizadeh et al. 2011, Bekeris et al. 2005). Infektionen werden nosokomial durch invasive Eingriffe oder durch die Kolonisation von Fremdkörperoberflächen wie Kathetern oder Prothesen hervorgerufen (Nerlich und Berger 2003). Aufgrund der häufig verunreinigten Proben lassen sich die Befunde oftmals nur erschwert interpretieren (Hashemizadeh et al. 2011). Aus diesem Grund wurden Kriterien für Kontaminationen definiert und Interventionen zusammengefasst, die diese minimieren (Bekeris et al. 2005, Weinstein 2003).

Vergleicht man die Rate der offensichtlich verunreinigten Proben, stellt sich zum einen die Frage, warum diese im zweiten Studienabschnitt bei gleicher Vorgehensweise im Labor wesentlich höher als im ersten ausfielen und zum anderen, wie man die Kontaminationen zukünftig vermeiden könnte.

Womöglich liegt der entscheidende Punkt im Verarbeitungsprozess, speziell im Transport der Proben. Währenddessen die Filter im zweiten Abschnitt vom restlichen Dialyseschlauchsystem noch vor Ort getrennt wurden, verblieben diese im ersten Studienteil in einem geschlossenen System bis zur Verarbeitung im Labor. Dies hat wohl im entscheidenden Maße dazu beigetragen, unnötige Risiken für Kontaminationen nicht erst entstehen zu lassen. Ein wichtiger Punkt in der Verarbeitung, der auch in zukünftigen Studien Berücksichtigung finden sollte.

Ein weiterer Einflussfaktor, der begünstigend auf die Entstehung von Kontaminationen gewirkt haben könnte, liegt womöglich im Dialysekompartiment selbst. Die Dialyseflüssig-

keit stellt per se einen guten Nährboden dar. Gerade bei langen Laufzeiten und der Verwendung von Dialysegeräten mit Dialysatkreisläufen in maschineneigenen Kompartimenten sind Kontaminationen vorstellbar. In verschiedenen Publikationen konnten Verunreinigungen im Schlauchsystem der Genius-Geräte nachgewiesen und *Bacillus* spp. als typische Wasserkeime isoliert werden, auch wenn die mikrobiologischen Untersuchungen der Dialyseflüssigkeit an sich negativ ausfielen (Man et al. 1998, Kaulfers 1999). Auch in der vorliegenden Arbeit fanden sich zwei der drei *Bacillus*-Befunde in Filterproben einer Genius-Dialyse. Die Dialyseflüssigkeit wurde nicht untersucht. Es ist nicht geklärt, über welche Wege die Kontaminationen stattgefunden haben könnten.

Bezüglich der Abhängigkeit der Kontaminationsraten von den Dialysezeiten können in dieser Studie keine Aussagen getroffen werden. Obwohl eine höhere Rate an Verunreinigungen bei längerer Laufzeit anzunehmen ist, überwiegen die Kontaminationen in dieser Arbeit allgemein im zweiten Studienteil bei deutlich kürzeren Dialysezeiten. Werden nur die Ergebnisse des ersten Studienteils einbezogen, lässt sich, womöglich auch aufgrund der wenigen Proben, hinsichtlich der Länge der Dialysezeit bis zur Analyse und der Häufigkeit kontaminierter Filter ebenso kein Zusammenhang darstellen.

Um die Rate falsch positiver Ergebnisse in weiteren Arbeiten signifikant zu verringern, sollten die einzelnen Arbeitsabläufe und deren Umsetzung von Beginn an, das heißt ab Beendigung der Dialyse bis hin zur mikrobiologischen Auswertung weiter optimiert werden. Auch sei auf die Verwendung geschlossener Systeme hingewiesen. Bei deutlich niedrigeren Kontaminationsraten scheinen kontinuierliche Verfahren für die Methode zumindest nach den aktuell vorliegenden Daten prädestiniert. Eine erneute Evaluierung der Filteranalyse aus intermittierenden Dialysen sollte daher in weiteren Studien folgen.

Von sieben richtig positiven Befunden wurden fünf in den Proben II (71,4 %) nachgewiesen. Zukünftige Studien mit größeren Fallzahlen könnten zeigen, ob sich die Probe II signifikant als die Wichtigste in dem oben beschriebenen Verfahren bestätigt und auch aus wirtschaftlichen Gründen auf das Verarbeiten der Proben IB und ID verzichtet werden kann.

Ein weiterer einschränkender Faktor der Studie betrifft die Inkubation der Proben. Unter ausschließlich aeroben Bedingungen konnten strikte Anaerobier, die selten, aber ebenso zur Sepsis führen können (Rodloff et al. 1994), nicht erfasst werden. Fungi wie *Candida* spp. wären prinzipiell auf Columbia-Blutagar kultivierbar gewesen und hätten so in den Versuchen nachgewiesen werden können. Sie fanden sich allerdings aufgrund der geringen Fallzahl und ihres zwar zunehmenden, aber doch seltenen Auftretens bei septischen Patienten (Bauer 2006, Marra et al. 2011) nicht unter den Ergebnissen.

Um die mikrobiologische Auswertung zeitlich mit denen der Blutkulturdiagnostik vergleichen zu können, wurde im zweiten Studienabschnitt darauf geachtet, die Zeitspannen bis zum Vorliegen der ersten Ergebnisse zu dokumentieren. Für die reine Filteraufarbeitung vergingen drei Tage. Die nachfolgenden Bebrütungszeiten der Proben beliefen sich auf ein bis maximal acht Tage. Nach Beimpfen der Blutagarplatten und einer weiteren Inkubation über mindestens 24 Stunden wurde mit der mikrobiologischen Diagnostik begonnen, sodass mit einem ersten Befund frühestens am fünften Tag gerechnet werden konnte.

Eine Diagnostik mittels Blutkulturen hingegen kann unter Umständen in einem deutlich kürzeren Zeitraum schon erste Befunde liefern, im günstigsten Fall bereits nach einem Tag. Aus der Literatur ist bekannt, dass Blutkulturen, die sich im Verlauf als richtig positiv erweisen, bereits innerhalb eines 24-stündigen Inkubationsintervalls für die nachfolgenden Untersuchungen verarbeitet werden (Balıkcı et al. 2013). Es fand sich ein signifikanter Unterschied in den Bebrütungszeiten zwischen den später richtig positiv ausfallenden Blutkulturen und den Kontaminationen. Jedoch blieb eine Ausnahme. MRSA wurde erst nach einer 24-Stundeninkubation erfolgreich kultiviert (Balıkcı et al. 2013). Auch im zweiten Teil dieser Studie konnte die Mehrheit der positiven Befunde (richtig wie falsch positiv) innerhalb eines 24-Stundenintervalls (22/32; 68,8 %) nachgewiesen werden, über diese Zeit hinaus allerdings ausschließlich Kontaminationen. Damit wäre für zukünftige Studien abzuwägen, ob nicht ein Bebrütungsintervall von maximal 24 Stunden zu empfehlen ist.

Der in dieser Studie betriebene Zeitaufwand, insbesondere für den Verarbeitungsprozess der Filter, könnte in nachfolgenden Arbeiten weiter reduziert werden. So könnte bereits im ersten Arbeitsschritt mit der Spülung einer Proteinase-K-haltigen Trypticase-Soja-Bouillon begonnen und die Inkubationszeiten auf ein Minimum (je nach Herstellerangaben) beschränkt werden. Auf diese Weise wäre die komplette Filteraufarbeitung an nur einem Tag möglich, eine erste mikrobiologische Auswertung nach Kultivierung der Erreger dann bestenfalls am dritten Tag. Ebenso wäre die Detektion der Erreger aus den Filterproben mittels molekularer Verfahren, wie sie bereits für die Auswertung von Blutkulturen herangezogen werden können (Hunfeld et al. 2008), denkbar, um das Zeitintervall weiter zu verkürzen. Ihr Nutzen allerdings wäre wiederum durch den hohen technischen und finanziellen Aufwand, das Fehlen universeller Testansätze für die Erfassung eines möglichst sehr breiten Erregerspektrums und die fehlende Möglichkeit einer umfassenden Resistenztestung eingeschränkt (Hunfeld et al. 2008).

6 Schlussfolgerung

Die Dialysefilteranalyse könnte zukünftig ein Verfahren sein, das ergänzend zum Goldstandard Blutkultur Verwendung findet und zur Verbesserung der Diagnostik der Sepsis beitragen kann.

Bedingung für den Einsatz ist das Vorliegen einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz. Gebrauchte Dialysefilter, die ohnehin als biologischer Abfall einzustufen sind, könnten so sinnvoll für diagnostische Zwecke verwendet werden und im Vergleich zu molekulargenetischen Verfahren bakteriell systemische Infektionen kostenreduziert nachweisen. Durch eine weitere Optimierung im Verarbeitungsprozess könnte eine zusätzliche Zeitersparnis angestrebt und eine erste mikrobiologische Befundung bereits schon am dritten Tag möglich werden. Als nachteilig anzusehen bleibt ein relativ hoher personeller und technischer Arbeitsaufwand. Auch muss entsprechend der vorliegenden Daten auf die Verwendung geschlossener Systeme mit kompletten Einmalschlauchsystemen zur Vermeidung von Kontaminationen hingewiesen werden. Dies würde bedeuten, die Methode sei prädestiniert für kontinuierliche Dialyseverfahren und weniger geeignet für Geräte mit maschineneigenen Kompartimenten wie bei intermittierender Dialysetherapie. Nach Vorliegen weiterer Ergebnisse aus zukünftigen Arbeiten sollte dieser Aspekt erneut bewertet werden.

Um signifikante Aussagen über Sensitivität und Spezifität treffen zu können, ist eine Evaluierung in nachfolgenden Studien mit größeren Fallzahlen unabdingbar. Hierbei sollte auch weiterführend untersucht werden, inwiefern sich eine erfolgreiche Kultivierung relevanter Erregern bei septischen Patienten trotz bereits begonnener kalkulierter Antibiose erzielen lässt. Mit der dann gegebenen Möglichkeit zur Resistenztestung könnte die begonnene Therapie gegebenenfalls spezifisch erweitert bzw. deeskaliert werden. Auch bei klinischem Verdacht auf eine zugrunde liegende Sepsis bei blutkulturnegativen Patienten könnte durch ein positives Resultat in der Filterprobe und durch die Testung auf antimikrobielle Substanzen Einfluss im Sinne einer Optimierung der Therapie genommen werden.

Inwiefern sich die Methode auch bei chronisch niereninsuffizienten Patienten erfolgreich anwenden lässt, um Infektionen frühzeitig zu erkennen, kann derzeit nicht beantwortet werden. Sollten zukünftig positive Filterbefunde vor Manifestation klinischer Symptome nachweisbar sein, wäre über den Stellenwert eines Screeningprogrammes erneut zu diskutieren. Denkbar scheint ein Einsatz der Filteranalyse bei ohnehin geplanter Erregersuche vor einer antimikrobiellen Therapie. Der Methode könnte somit eine Bedeutung als additives Verfahren in der Erregersuche bei Dialysepatienten zukommen.

Literatur

- Aderem A, Ulevitch RJ. 2000. Toll-like receptors in the induction of the innate immune response. *Nature*, 406:782-787.
- Al-Fattani MA, Douglas LJ. 2006. Biofilm matrix of *Candida albicans* and *Candida tropicalis*: chemical composition and role in drug resistance. *J Med Microbiol*, 55 (Pt 8):999-1008.
- Allon M, Depner TA, Radeva M, Bailey J, Beddhu S, Butterly D, Coyne DW, Gassman JJ, Kaufman AM, Kaysen GA, Lewis JA, Schwab SJ. 2003. Impact of dialysis dose and membrane on infection-related hospitalization and death: results of the HEMO Study. *J Am Soc Nephrol*, 14 (7):1863-1870.
- Audebert FX, al. e. 2007. Epidemiologie der schweren Sepsis an einem deutschen Universitätsklinikum. *Epidemiology of Severe Sepsis at a German University Hospital. Medizinische Klinik- Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 102 (3):195-202.
- Bagshaw SM, George C, Bellomo R. 2008. Early acute kidney injury and sepsis: a multi-centre evaluation. *Crit Care*, 12 (2):R47.
- Balikci A, Belas Z, Eren Topkaya A. 2013. [Blood culture positivity: is it pathogen or contaminant?]. *Mikrobiyol Bul*, 47 (1):135-140.
- Barbash IM, Ben-Dor I, Dvir D, Maluenda G, Xue Z, Torguson R, Satler LF, Pichard AD, Waksman R. 2012. Incidence and predictors of acute kidney injury after transcatheter aortic valve replacement. *Am Heart J*, 163 (6):1031-1036.
- Baue AE, Durham R, Faist E. 1998. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS), multiple organ dysfunction syndrome (MODS), multiple organ failure (MOF): are we winning the battle? *Shock*, 10 (2):79-89.
- Bauer M, et al. 2006. Sepsis. Aktuelle Aspekte zu Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. *Der Anaesthesist*, 55:835-845.
- Bekeris LG, Tworek JA, Walsh MK, Valenstein PN. 2005. Trends in blood culture contamination: a College of American Pathologists Q-Tracks study of 356 institutions. *Arch Pathol Lab Med*, 129 (10):1222-1225.
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. 2004. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*, 8 (4):R204-212.

- Benad HM. 2011. Acute renal failure in intensive care medicine. *Anästh Intensivmed* 2011;52:757-770
- Bentley W. 2011. Towards evidence-based emergency medicine: Best BETs from the Manchester Royal Infirmary. BET 3: RIFLE criteria versus Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria for prognosis of acute renal failure. *Emerg Med J*, 28 (10):900-901.
- Beqja-Lika A, Bulo-Kasneci A, Refatllari E, Heta-Alliu N, Rucaj-Barbullushi A, Mone I, Mitre A. 2013. Serum procalcitonine levels as an early diagnostic indicator of sepsis. *Mater Sociomed*, 25 (1):23-25.
- Bienholz A, Kribben A. 2013. KDIGO-Leitlinien zum akuten Nierenversagen. *Nephrologe*, 8:247–251.
- Bingold TM, Scheller B, Zwissler B, Wissing H. 2007. Nierenersatzverfahren auf der Intensivstation. *Anaesthesist*, 56:1105-1114.
- Bloos F, Hinder F, Becker K, Sachse S, Mekontso Dessap A, Straube E, Cattoir V, Brun-Buisson C, Reinhart K, Peters G, Bauer M. 2010. A multicenter trial to compare blood culture with polymerase chain reaction in severe human sepsis. *Intensive Care Med*, 36 (2):241-247.
- Bodmann KF, et al. 2001. Antimikrobielle Therapie der Sepsis. *Chemotherapie Journal*, Heft 2.
- Boles BR, Horswill AR. 2008. Agr-mediated dispersal of *Staphylococcus aureus* biofilms. *PLoS Pathog*, 4 (4):e1000052.
- Bone RC, et al. 1992. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*, 101:1644-1655.
- Bougle A, Duranteau J. 2011. Pathophysiology of sepsis-induced acute kidney injury: the role of global renal blood flow and renal vascular resistance. *Contrib Nephrol*, 174:89-97.
- Brunkhorst FM, Seifert H, Kaasch A, Welte T. 2010. Leitliniengerechte Blutkulturdiagnostik bei Sepsis und schweren Organinfektionen in der Intensivmedizin – ein unterschätztes Defizit. *Deutscher Ärzteverlag*, 50-77.
- Brunkhorst FM, Wagner F, Reinhart K. 2003. Therapie der Sepsis- was ist gesichert? *Z Herz-Thorax- Gefäßchir*, 17:222-229.

- Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF, Brunkhorst R. 2000. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Intensive Care Med*, 26 Suppl 2:S148-152.
- Brunkhorst FM. 2011. Sepsis- Management in der Notaufnahme. *Intensiv- News*, 4:6-7.
- Cohen J. 2002. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*, 420:-891.
- Cooper BA, Branley P, Bulfone L, Collins JF, Craig JC, Fraenkel MB, Harris A, Johnson DW, Kesselhut J, Li JJ, Luxton G, Pilmore A, Tiller DJ, Harris DC, Pollock CA. 2010. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med*, 363: 609-619.
- Darei G, Handermann M, Sonntag HG, Zöllner L. 2011. *Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen*, 4. Auflage. Springer:76-392.
- Deitch EA. 1992. Multiple organ failure. Pathophysiology and potential future therapy. *Ann Surg*, 216 (2):117-134.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al. 2012. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock. *Intensive Care Med*, 39:165–228.
- DGfN. 2013. Dialyse.
- Dunser MW, Hasibeder WR. 2009. Sympathetic overstimulation during critical illness: adverse effects of adrenergic stress. *J Intensive Care Med*, 24 (5):293-316.
- Engel C, et. al. 2007. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Medicine*, 33 (4):606-618.
- Englberger L, Suri RM, Li Z, Casey ET, Daly RC, Dearani JA, Schaff HV. 2011. Clinical accuracy of RIFLE and Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care*, 15 (1):R16.
- Fink JC, Burdick RA, Kurth SJ, Blahut SA, Armistead NC, Turner MS, Shickle LM, Light PD. 1999. Significance of serum creatinine values in new end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis*, 34: 694-701.
- Fleischmann C, Thomas-Rueddel DO, Hartmann M, Hartog CS, Welte T, Heublein S, Dennler U, Reinhart K. 2016. Hospital incidence and mortality rates- an analysis of hospital episode (DRG) statistics in Germany from 2007 to 2013. *Dtsch Arztebl Int*, 113:159-166.
- Fresenius Medical Care GmbH, 2007. GENIUS® 90-Therapie-System für die akute und chronische Hämodialyse. Verfügbar unter www.fmc-deutschland.com/files/GENIUS90_FolderD.pdf [23.10.2014]

- Gupta V, Yassin MH. 2013. Infection and hemodialysis access: an updated review. *Infect Disord Drug Targets*, 13 (3):196-205.
- Hagel S, Pletz MW, Brunkhorst F.M., Seifert H, Kern WV. 2013. Bakteriämie und Sepsis. *Internist*, 54 (4):399-407.
- Hansard PC, Haseeb MA, Manning RA, Salwen MJ. 2004. Recovery of bacteria by continuous renal replacement therapy in septic shock and by ultrafiltration from an in vitro model of bacteremia. *Crit Care Med*, 32 (4):932-937.
- Hashemizadeh Z, Bazargani A, Davarpanah MA. 2011. Blood culture contamination in a neonatal intensive care unit in Shiraz, Southwest-Central Iran. *Med Princ Pract*, 20 (2):133-136.
- Herget-Rosenthal S. 2011. Akutes Nierenversagen. *Nephrologe*, 6:108-112.
- Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, Goring F, Pietruck F, Janssen O, Philipp T, Kribben A. 2004. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int*, 66 (3):1115-1122.
- Höflich C, Volk H-D. 2002. Immunmodulation in der Sepsis. *Chirurg*, 73:1100-1104.
- Horii T, Notake S, Tamai K, Yanagisawa H. 2011. *Bacillus cereus* from blood cultures: virulence genes, antimicrobial susceptibility and risk factors for blood stream infection. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 63 (2):202-209.
- Hunfeld K-P, Bingold T, Brade V, Wissing H. 2008. Molekularbiologischer Erregernachweis bei Patienten mit Sepsis. Möglichkeiten, Grenzen, Perspektiven. *Anaesthesist*, 57:326-337.
- Huttunen R, Syrjänen J, Vuento R, Aittoniemi J. 2013. Current concepts in the diagnosis of blood stream infections. Are novel molecular methods useful in clinical practice? *Int J Infect Dis*.
- Ishikawa K, Bellomo R, May CN. 2011. The impact of intrarenal nitric oxide synthase inhibition on renal blood flow and function in mild and severe hyperdynamic sepsis. *Crit Care Med*, 39 (4):770-776.
- John S. 2012. Niere und Sepsis. *Nephrologe*, 7:298-306.
- John S, Eckardt KU. 2007. Renal replacement strategies in the ICU. *Chest*, 132 (4):1379-1388.
- Jörres A. 2010a. Akutes Nierenversagen bei Intensivpatienten: Praxis und Therapie. Deutscher Ärzteverlag
- Jörres A. 2010b. Nierenersatztherapie. *Intensivmed*, 47:422-428.
- Jörres A, Frei U. 2001. Akutes Nierenversagen. *Internist*, 42:379-403.

- Kaplan JB, Ragunath C, Velliyagounder K, Fine DH, Ramasubbu N. 2004. Enzymatic detachment of *Staphylococcus epidermidis* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother*, 48 (7):2633-2636.
- Kaulfers PM. 1999. Untersuchungen zur bakteriellen Kontamination von Wasser aus fest installierten Augenduschen. *Bundesgesundheitsbl.- Gesundheitsforsch- Gesundheitsschutz*. Springer, 42:722-725.
- KDIGO. 2012. Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements*, 2:8–12
- Keller CK, Gerberth SK. 2007. *Praxis der Nephrologie*. Springer, 181-195.
- Keller CK, Gerberth SK. 2010. *Praxis der Nephrologie*. Springer, 230-232.
- Ketteler M, Cetto C, Kirdorf M, Jeschke GS, Schäfer JH, Distler A. 1998. Nitric oxide in sepsis-syndrome: potential treatment of septic shock by nitric oxide synthase antagonists. *Kidney International. Supplement*, 64:27-30.
- Kielstein JT, Hafer C. 2006. "Extended dialysis" auf der Intensivstation. *Nephrologe*, 1: 97-102.
- Kierdorf H.P. 1998. Nierenersatztherapie beim akuten Nierenversagen in der Intensivmedizin. *Intensivmed*, 35:715-723.
- Kipp F, Friedrich AW, Becker K, Eiff Cv. 2004. Bedrohliche Zunahme Methicillin-resistenter *Staphylococcus-aureus*-Stämme: Strategien zur Kontrolle und Prävention in Deutschland. *Dtsch Arztebl*, 101:28-29.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. 1985. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*, 13 (10):818-829.
- Kox WJ, Volk T, Kox SN, Volk HD. 2000. Immunomodulatory therapies in sepsis. *Intensive Care Med*, 26 Suppl 1:S124-128.
- Kuhlmann U, Böhler J, Luft FC, Kunzendorf U, Alschner MD. 2015. *Nephrologie: Pathophysiologie- Klinik- Nierenersatzverfahren*, Georg Thieme Verlag, 381-472.
- Langenberg C, Wan L, Egi M, May CN, Bellomo R. 2007. Renal blood flow and function during recovery from experimental septic acute kidney injury. *Intensive Care Med*, 33 (9):1614-1618.
- Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, Hiesmayr M. 2004. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol*, 15 (6):1597-1605.
- Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. 2007. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol*, 45 (11):3546-3548.

- Lehner GF, Pechlaner C, Graziadei IW, Joannidis M. 2012. Monitoring von Organfunktionen
Dysfunktionen von Niere, Leber, Gastrointestinaltrakt und Gerinnung. *Med Klin
Intensivmed Notfmed*, 107:7-16.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM,
Vincent JL, Ramsay G. 2003. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International
Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*, 29 (4):530-538.
- Man NK, Degremont A, Darbord JC, Collet M, Vaillant P. 1998. Evidence of bacterial
biofilm in tubing from hydraulic pathway of hemodialysis system. *Artif Organs*, 22
(7):596-600.
- Marra AR, Camargo LF, Pignatari AC, Sukiennik T, Behar PR, Medeiros EA, Ribeiro J,
Girao E, Correa L, Guerra C, Brites C, Pereira CA, Carneiro I, Reis M, de Souza MA,
Tranches R, Barata CU, Edmond MB. 2011. Nosocomial bloodstream infections in
Brazilian hospitals: analysis of 2,563 cases from a prospective nationwide surveillance
study. *J Clin Microbiol*, 49 (5):1866-1871.
- Martin GS, al. e. 2003. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through
2000. *N Engl J Med*, 348:1546-1554.
- May CN, Calzavacca P, Ishikawa K, Langenberg C, Wan L, Ramchandra R, Bellomo R.
2012. Novel targets for sepsis induced kidney injury: the glomerular arterioles and the
sympathetic nervous system. *Exp Physiol*.
- Mayr FB, Yende S, Angus DC. 2013. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*, 5 (1).
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A. 2007.
Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute
kidney injury. *Crit Care*, 11 (2):R31.
- Moerer O, Buchardi H. 2004. Epidemiologie und Kosten der Sepsis. *Klinikerzt*, 33 (6):177-
180.
- Munita SJ, Araos BR, Perez GJ, Alvarez VA, Canals CM, Conteras BJ, Marcotti SA,
Thompson ML, Noriega RL. 2011. [Bacteremia in patients with liver cirrhosis]. *Rev
Chilena Infectol*, 28 (1):35-39.
- National Kidney Foundation. 2002. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney
disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.*, 39(2 Suppl
1):1-266.
- Nerlich M, Berger A. 2003. *Tscherne Unfallchirurgie: Weichteilverletzung und -infektionen*,
Band 6. Springer:290-343.
- Oppert M, John S. 2009. Akutes Nierenversagen bei Sepsis. *Epidemiologie, Diagnose,
Therapie. Intensivmed*, 46:549-556.

- Oppert M, Engel C, Brunkhorst FM, Bogatsch H, Reinhart K, Frei U, Eckardt KU, Loeffler M, John S. 2008. Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock- a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. *Nephrol Dial Transplant*, 23 (3):904-909.
- Otto GP, Sossdorf M, Breuel H, Schlattmann P, Bayer O, Claus RA, Riedemann NC, Busch M. 2014. Renal outcome after vancomycin treatment and renal replacement therapy in patients with severe sepsis and septic shock: a retrospective study. *J Crit Care*, 29 (4): 656-61
- Panknin H-T. 2005. Prävention schwerer systemischer nosokomialer Infektionen im Krankenhaus und in der Intensivmedizin. *Intensiv- News*, 13 (1):24-35.
- Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, Alegre M, Kahn RJ, Dupont E. 1993. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest*, 103 (2):565-575.
- Powe NR, Jaar B, Furth SL, Hermann J, Briggs W. 1999. Septicemia in dialysis patients: incidence, risk factors, and prognosis. *Kidney Int*, 55 (3):1081-1090.
- Previsdomini M, Gini M, Cerutti B, Dolina M, Perren A. 2012. Predictors of positive blood cultures in critically ill patients: a retrospective evaluation. *Croat Med J*, 53 (1):30-39.
- Rabindranath K, Adams J, Macleod AM, Muirhead N. 2007. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, (3):CD003773.
- Rajesh PS, Ravishankar Rai V. 2013. Quorum quenching activity in cell-free lysate of endophytic bacteria isolated from *Pterocarpus santalinus* Linn., and its effect on quorum sensing regulated biofilm in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Microbiol Res*.
- Time to Positivity of Blood Cultures in Neonates. *Pediatr Infect Dis J*.
- Ratanarat R, Cazzavillan S, Ricci Z, Rassu M, Segala C, de Cal M, Cruz D, Corradi V, Manfro S, Roessler E, Levin N, Ronco C. 2007. Usefulness of a molecular strategy for the detection of bacterial DNA in patients with severe sepsis undergoing continuous renal replacement therapy. *Blood Purif*, 25 (1):106-111.
- Reinhart K, al. e. 2010. Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis. *Intensivmed*, 47:185-207.
- Ricci Z, Cruz DN, Ronco C. 2011. Classification and staging of acute kidney injury: beyond the RIFLE and AKIN criteria. *Nat Rev Nephrol*, 7 (4):201-208.

- Ridao Curty NF, da Silva Martins LF, Sanches Ito CA, Schafranski M, Brites DA, Busato CR. 2014. Morbimortality study of infection in patients undergoing different types of dialysis in a renal replacement therapy center. *Braz J Infect Dis*.
- Riess H. 1998. Hämostasestörungen im Umfeld von Sepsis und SIRS. *Internist*, 39:479-484.
- Rodloff AC, Kleiber-Imbeck A, Claros M. 1994. Septische Komplikationen in der Chirurgie- Die Bedeutung der Anaerobier. *Chir Gastroenterol*, 10:14-18.
- Rodriguez Guardado A, Carton JA, Lopez Ponga B, Casado L, Perez F, Aguado S. 1997. [Bacteremia in patients undergoing chronic hemodialysis in a 16-year period]. *Rev Clin Esp*, 197 (7):484-489.
- Rojas L, Munoz P, Kestler M, Arroyo D, Guembe M, Rodriguez-Creixems M, Verde E, Bouza E. 2013. Bloodstream infections in patients with kidney disease: risk factors for poor outcome and mortality. *J Hosp Infect*, 85 (3):196-205.
- Sablotzki A, Mühling J, Czeslick E. 2005. Sepsis und Multiorganversagen- Update der aktuellen Therapiekonzepte. Sepsis and Multiple Organ Failure- Update of Current Therapeutic Concepts. *Anästhesiol intensivmed Notfallmed Schmerther*, 40 (9):511-520.
- Schärer K, Mehls O. 2013. Pädiatrische Nephrologie. Springer, 391-416.
- Schlieps K, Erley C. 2010. Prävention hämodialysekatheterassoziierter Infektionen. *Nephrologie*, 5:535-544.
- Schmid H, Schiff H, Lederer SR. 2011. Die akute Nierenschädigung. *Intensivmed*, 48:468-473.
- Schmidt C, Steinke T, Moritz S, Graf BM, Bucher M. 2010. Akutes Nierenversagen und Sepsis. *Anaesthesist*, 59:682-699.
- Schottmüller H. 1914. Wesen und Behandlung der Sepsis. *Ver Dtsch Ges Inn Med*, 31:257.
- Schrier RW, Wang W. 2004. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med*, 351 (2):159-169.
- Schwenger V. 2009. Nierenersatztherapie auf der Intensivstation. *Nephrologie*, 4:128-134.
- Self WH, Speroff T, Grijalva CG, McNaughton CD, Ashburn J, Liu D, Arbogast PG, Russ S, Storrow AB, Talbot TR. 2013. Reducing blood culture contamination in the emergency department: an interrupted time series quality improvement study. *Acad Emerg Med*, 20 (1):89-97.
- Simon M. 2012. Blutkulturdiagnostik- Standards und aktuelle Entwicklungen. *J Lab Med*, 38 (4):199-207.
- Souza AC, Volpini RA, Shimizu MH, Sanches TR, Camara NO, Semedo P, Rodrigues CE, Seguro AC, Andrade L. 2012. Erythropoietin prevents sepsis-related acute kidney

- injury in rats by inhibiting NF-kappaB and upregulating endothelial nitric oxide synthase. *Am J Physiol Renal Physiol*, 302 (8):F1045-1054.
- SPSS Inc. Released 2004. SPSS Statistics for Windows, Version 13.0. Chicago: SPSS Inc.
- Stock I. 2010. Nosokomiale Erkrankungen durch Enterokokken. Eine Herausforderung für die antibakterielle Therapie. *Arzneimitteltherapie*, 28:334-342.
- Suwanpimolkul G, Pongkumpai M, Suankratay C. 2008. A randomized trial of 2% chlorhexidine tincture compared with 10% aqueous povidone-iodine for venipuncture site disinfection: Effects on blood culture contamination rates. *J Infect*, 56 (5):354-359.
- Schwenger V. 2009. Nierenersatztherapie auf der Intensivstation. *Nephrologe*, 4:128-134.
- Tak V, Mathur P, Lalwani S, Misra MC. 2013. Staphylococcal blood stream infections: epidemiology, resistance pattern and outcome at a level 1 Indian trauma care center. *J Lab Physicians*, 5 (1):46-50.
- Tattersall J, Dekker F, Heimbürger O, Jager KJ, Lameire N, Lindley E, Van Biesen W, Vanholder R, Zoccali C; ERBP Advisory Board. 2011. When to start dialysis: updated guidance following publication of the Initiating Dialysis Early and Late (IDEAL) study. *Nephrol Dial Transplant*, 26: 2082-2086.
- Thaller F, Stickler K, Lenhart V, Wenisch C. 2006. Sepsis. *Wiener klinische Wochenschrift: Education*, 118 (2):93.
- Thiemermann C. 2001. Globale und regionale Zirkulationsstörungen bei Sepsis und Multiorgan-dysfunktionssyndrom (MODS). *intensivmed*, 38:31-38.
- Trappe U, Riess H. 2005. Pathophysiologische Grundsätze bei Sepsis. *Hämostaseologie* 25:175-182.
- Trappe U, Riess H. 2006. Verbrauchskoagulopathie- disseminierte intravasale Gerinnung. *Intensivmed*, 2(3): 217-228.
- Van Aken H, Reinhart K, Zimpfer M, Welte T. 2006. *Intensivmedizin*. Thieme Verlag, 2. Auflage, 825-852.
- Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S. 1998. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*, 26 (11):1793-1800.
- Vollmar B. 2011. Pathophysiologische Grundlagen der chirurgisch-bedingten Sepsis. *Chirurg*, 82:199-207.

- Weigand MA, Bardenheuer HJ, Böttiger BW. 2003. Klinisches Management bei Patienten mit Sepsis. Clinical management of patients with sepsis. *Der Anaesthesist*, 52 (1):3-22.
- Weinreich T, Böhler J, Kribben A, Kuhlmann M, Hollenbeck M, Schettler V, Lonnemann G, Girndt M, Kleophas W, Backus, Schäfer F. 2015. Dialysestandard 2015 der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie in Zusammenarbeit mit dem Verband Deutscher Nierenzentren e.V. sowie der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN). Fassung vom 21.10.2015.
- Weinstein MP. 2003. Blood culture contamination: persisting problems and partial progress. *J Clin Microbiol*, 41 (6):2275-2278.
- Weinstein MP, Reller LB, Mirrett S, Wang WL, Alcid DV. 1985. Clinical comparison of an agar slide blood culture bottle with tryptic soy broth and a conventional blood culture bottle with supplemented peptone broth. *J Clin Microbiol*, 21 (5):815-818.
- Welte T. 2004. Antibiotikatherapie der Sepsis. Sepsis management- antibiotic therapy. *Dtsch med Wochenschr*, 129 (48):2609-2613.
- Werdan K. 2009. Sepsis. *Internist*, 50:777-778.
- Ympa YP, Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL. 2005. Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of the literature. *Am J Med*, 118 (8):827-832.

Anhang

Anhang A

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Prozess der Filterverarbeitung.....	26
Abbildung 2. Übersicht über Komorbiditäten – erster Studienabschnitt	28
Abbildung 3. Übersicht über Antibiotikabehandlungen – erster Studienabschnitt.....	29
Abbildung 4. Übersicht über Komorbiditäten – zweiter Studienabschnitt	36

Anhang B

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: RIFLE-Kriterien	11
Tabelle 2: AKIN-Kriterien nach den KDIGO-Guidelines	12
Tabelle 3: Übersicht über eingesetzte Utensilien mit Herstellerangaben.....	24
Tabelle 4: Zusammenfassung mikrobiologischer Befunde - erster Studienabschnitt	31
Tabelle 5: Resultate aus Blutkulturdiagnostik und Filteranalyse - erster Studienabschnitt	34
Tabelle 6: Vergleich richtig positiver mit falsch positiven und negativen Filtern in Hinblick auf verschiedene Patientenparameter	35
Tabelle 7: Zusammenfassung mikrobiologischer Befunde - zweiter Studienabschnitt	38
Tabelle 8: Resultate aus Blutkulturdiagnostik und Filteranalyse - zweiter Studienabschnitt ..	40

Anhang C

Übersicht über Patientendaten – erster Studienabschnitt

Patientennummer	1	2	3	4
Geschlecht	männlich	männlich	männlich	weiblich
Alter in Jahren	48	71	48	75
ITS-Aufnahmegrund	Aortendissektion Typ B	V.a. akute CVI postoperativ	Pneumonie	respiratorische Insuffizienz
Komorbidität	arterielle Hypertonie	arterielle Hypertonie CIHK Z. n. koronarer Stentimplant. Z. n. Herz-TX chronische Niereninsuffizienz pAVK	chronische Niereninsuffizienz	arterielle Hypertonie chron. VHF CIHK Z. n. SM-Implantation Aortenklappenstenose chron. Niereninsuffizienz Diabetes mellitus Typ II
ITS-Liegedauer in d	34	38	56	4
Liegedauer bis FA in d	32	27	28	4
PCT (+/- 1d)	3,55	1,03	10,7	0,79
SOFA-Score	6	12	12	12
APACHE II-Score	31	27	24	23
Mortalität	nein	ja	nein	nein
Antibiotikabehandlung am Tag der FA (Tage bis zur FA)	nein	Carbapenem (8) Chinolone (12)	Tetrazyclin (9) Aminoglycosid (5)	Penicillin (4)
Dialyseart	CVVHD Citrat	CVVHD Citrat	CVVHD Citrat	CVVHD Citrat
Dialysezeit bis FA in h	56	6	75	55

Anmerkung: d = Tage, FA = Filteranalyse, h = Stunden, V.a. = Verdacht auf, CVI = zerebrovaskuläre Ischämie, CIHK = chronisch ischämische Herzkrankheit, Stentimplant.= Stentimplantation, Z. n. = Zustand nach, Herz-TX = Herztransplantation, chron. VHF = chronisches Vorhofflimmern, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, SM = Herzschrittmacher, Insuff. = Insuffizienz.

Patientennummer	5	6	7	8
Geschlecht	männlich	weiblich	männlich	männlich
Alter in Jahren	74	74	69	56
ITS-Aufnahmegrund	akutes Lungenödem	Endokarditis	kardiogener Schock	Verlegung bei septischem Schock
Komorbidität	arterielle Hypertonie CIHK chron. Niereninsuffizienz Diabetes mellitus Typ II Cholezystolithiasis	arterielle Hypertonie CIHK, Z. n. SM-Implant. chron. Niereninsuffizienz Diabetes mellitus Typ II	arterielle Hypertonie CIHK, Z. n. koronarer Bypass-OP chron. Niereninsuffizienz Diabetes mellitus Typ II	arterielle Hypertonie Lungen-TX pAVK
ITS-Liegedauer in d	24	16	13	24
Liegedauer bis FA in d	8	7	4	2
PCT (+/- 1d)	5,74	1,45	6,09	16,6
SOFA-Score	11	13	16	11
APACHE II-Score	26	30	28	27
Mortalität	nein	nein	ja	nein
Antibiotikabehandlung am Tag der FA(Tage bis zur FA)	Penicillin (5)	Glycopeptid (7) Carbapenem (1) Aminoglycosid (7) sonstige (2)	Cephalosporin (4) sonstige (2)	Glycopeptid (2) Carbapenem (2) sonstige (2) Cave: Antibiotikadauer seit Verlegung
Dialyseart	CVVHD Heparin	CVVHD Heparin	CVVHD Citrat	SLEDD Genius Heparin
Dialysezeit bis FA in h	36	20	70	12

Anmerkung: d = Tage, FA = Filteranalyse, h = Stunden, CIHK = chronisch ischämische Herzkrankheit, Z. n. = Zustand nach, chron. = chronisch, SM-Implant. = Herzschrittmacherimplantation, OP = Operation, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, VHF = Vorhofflimmern, TX = Transplantation. Sonstige = Polymyxine, Gyrasehemmer, Metronidazol.

Patientennummer	9	10	11	12
Geschlecht	weiblich	männlich	weiblich	männlich
Alter in Jahren	68	57	70	59
ITS-Aufnahmegrund	respiratorische Insuffizienz nach Extubation	kardiogener Schock	kardiale Dekompensation	Sepsis durch infiziertes Ulcus
Komorbidität	Linksherzinsuffizienz NYHA III–IV art. Hypertonie chron. VHF COPD Diabetes mell. Typ II	Linksherzinsuffizienz NYHA III arterielle Hypertonie CIHK chronische Niereninsuffizienz Z. n. Nieren-TX	Aortenklappenstenose, Mitralklappeninsuff. art. Hypertonie CIHK chron. VHF chronische Niereninsuffizienz Diabetes mell. Typ II	art. Hypertonie chron. VHF Diabetes mell. Typ II Leberzirrhose
ITS- Liegedauer in d	52	31	27	41
Liegedauer bis FA in d	48	27	22	9
PCT (+/- 1d)	1,6	0,36	2,07	0,42
SOFA-Score	9	5	6	9
APACHE II-Score	20	19	20	15
Mortalität	ja	nein	nein	nein
Antibiotikabehandlung am Tag der FA (Tage bis zur FA)	Penicillin (1) sonstige (21)		Penicillin (3) Glycopeptid (3)	Penicillin (9) sonstige (9)
Dialyseart	SLEDD Genius Citrat	SLEDD Genius Heparin	SLEDD Genius Heparin	SLEDD Genius Heparin
Dialysezeit bis FA in h	12,5	12,5	12,5	9

Anmerkung: d = Tage, FA = Filteranalyse, h = Stunden, NYHA = New York Heart Association, art. Hypertonie = arterielle Hypertonie, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Diabetes mell. = Diabetes mellitus, CIHK = chronisch ischämische Herzkrankheit, Z. n. = Zustand nach, Insuff. = Insuffizienz, TX = Transplantation, chron. VHF = chronisches Vorhofflimmern. Sonstige = Gyrasehemmer, Polymyxine, Lincosamid

Patientennummer	13	14	15	16
Geschlecht	männlich	weiblich	weiblich	männlich
Alter in Jahren	43	63	71	44
ITS-Aufnahmegrund	akutes Abdomen bei Anastomoseninsuff. nach 2/3-Gastrektomie	dekompensierte Leberzirrhose rektale Blutung	septischer Schock	kardiogener Schock bei STEMI
Komorbidität	keine	arterielle Hypertonie chron. Niereninsuffizienz Z. n. Apoplex	arterielle Hypertonie chronisches VHF Diabetes mellitus Typ II	keine
ITS-Liegedauer in d	84	28	45	46
Liegedauer bis FA in d	9	13	3	17
PCT (+/- 1d)	9,35	0,28	78,7	6,29
SOFA-Score	13	12	16	11
APACHE II-Score	28	17	26	28
Mortalität	nein	nein	nein	nein
Antibiotikabehandlung am Tag der FA(Tage bis zur FA)	Tetracyclin (3)	Cephalosporin (2)	Glycopeptid (1) sonstige (3)	Carbapenem (4)
Dialyseart	SLEDD Genius Heparin	CVVHD Citrat	SLEDD Genius Heparin	SLEDD Genius Heparin
Dialysezeit bis FA in h	18	36	9,5	13

Anmerkung: d = Tage, FA = Filteranalyse, h = Stunden, Anastomoseninsuff. = Anastomoseninsuffizienz, chron. = chronisch, Z. n. = Zustand nach, VHF = Vorhofflimmern, STEMI = ST-elevation myocardial infarction. Sonstige = Metronidazol.

Anhang D

Übersicht über Patientendaten – zweiter Studienabschnitt

Pat.-Nr. (Filterprobe)	1 (1)	2 (2)	3 (3)	4 (4.1. ; 4.2.)
Geschlecht	männlich	männlich	weiblich	männlich
Alter in Jahren	75	57	71	63
Aufnahmegrund	V.a. Pneumonie	dekompensierte Herzinsuffizienz	rezidivierende Zystitis Abklärung vor Nieren-TX	elektive radikale Prostatektomie bei Prostata-Karzinom
Komorbidität	CIHK arterielle Hypertonie terminale Niereninsuffizienz Morbus Parkinson HIT	arterielle Hypertonie terminale Niereninsuffizienz COPD SLE	arterielle Hypertonie Mitralklappeninsuffizienz terminale Niereninsuffizienz COPD Osteoporose, Katarakt	arterielle Hypertonie terminale Niereninsuffizienz Z. n. Apoplex
Liegedauer gesamt (Tage)	115	34	8	7
Liegedauer bis zur FA (Tage)	76	27	7	5 ; 7
CRP MW (+/- 5 Tage)	21,1	102,8	114,8	kein Wert; kein Wert
SIRS (Fokus)	nein	ja (Pneumonie)	ja (Harntrakt)	nein
Antibiotika am Tag der FA	ja	ja	ja	ja; nein
Dialyseart	HD	HD	HD	HD
Mortalität	ja	ja	nein	nein

Anmerkung: d = Tage, FA = Filteranalyse, MW = Mittelwert, CRP = C-reaktives Protein, SIRS = systemisches inflammatorisches Response-Syndrom, h = Stunden, V. a. = Verdacht auf, CIHK = chronisch ischämische Herzkrankheit, HIT = Heparin-induzierte Thrombozytopenie, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, SLE = Systemischer Lupus erythematoses, TX = Transplantation, Z. n. = Zustand nach, HD = Hämodialyse.

Pat.-Nr. (Filterprobe)	5 (5)	6 (6)	7 (7.1. ; 7.2.)	8 (8.1. ; 8.2.)
Geschlecht	männlich	männlich	weiblich	weiblich
Alter in Jahren	62	46	77	55
Aufnahmegrund	dekompensierte Herzinsuffizienz	hypoglykämischer Schock	SM-Explantation bei Endokarditis	elektive Nierenbiopsie
Komorbidität	Linksherzinsuffizienz NYHA III arterielle Hypertonie CIHK Herzklappenfehler Mitralklappen-, Trikuspidal- klappeninsuffizienz chron. VHF terminale Niereninsuffizienz Osteoporose	arterielle Hypertonie paroxysmales VHF terminale Niereninsuffizienz COPD Diabetes mellitus Typ I Leberzirrhose Child B Polyneuropathie Autoimmunthyreoiditis	hypertensive Herzkrankheit Trikuspidalklappeninsuffizienz terminale Niereninsuffizienz Diabetes mellitus Typ II Steatosis hepatis	arterielle Hypertonie terminale Niereninsuffizienz Diabetes mellitus Typ II Z. n. Apoplex Schizophrenie
Liegedauer gesamt (Tage)	6	19	66	24
Liegedauer bis FA (Tage)	5	12	48 ; 50	14 ; 16
CRP MW (+/- 5 Tage)	11,9	9,4	96,7 ; 90,4	60,1 ; 67,5
SIRS (Fokus)	nein	nein	ja (ZVK)	ja; ja (ZVK)
Antibiotika am Tag der FA	ja	nein	ja	ja; ja
Dialyseart	HD	HD	HD	HD
Mortalität	nein	nein	nein	ja

Anmerkung: d = Tage, FA = Filteranalyse, MW = Mittelwert, CRP = C-reaktives Protein, SIRS = systemisches inflammatorisches Response-Syndrom, h = Stunden, NYHA = New York Heart Association, chron. VHF = chronisches Vorhofflimmern, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, SM = Herzschrittmacher, Z. n. = Zustand nach, ZVK = zentraler Venenkatheder, HD = Hämodialyse.

Pat.-Nr. (Filterprobe)	9 (9)	10 (10)	11 (11)	12 (12)	13 (13)
Geschlecht	männlich	männlich	weiblich	männlich	männlich
Alter in Jahren	73	81	43	76	45
Aufnahmegrund	diabetisches Fußsyndrom mit Ulcera	Pneumonie bds.	Mitral-und Trikuspidal- klappenrekonstruktion	Aortenklappenersatz bei symptomatischer Aortenklappenstenose	kardiale Dekompensation bei dilatativer KM
Komorbidität	Linksherzinsuffizienz NYHA II arterielle Hypertonie CIHK, Z. n. koron. Stent pAVK Z. n. Apoplex	art. Hypertonie terminale Niereninsuffizienz	Linksherzinsuffizienz NHYA II hypertensive Herzkrankheit Depression	arterielle Hypertonie chron. VHF terminale Niereninsuff.	arterielle Hypertonie Mitralklappeninsuff. terminale Niereninsuff. Osteoporose
Liegedauer gesamt (Tage)	52	36	10	29	6
Liegedauer bis FA (Tage)	35	1	9	20	1
CRP MW (+/- 5 Tage)	164	92,6	70	135,4	3,8
SIRS (Fokus)	ja (Salmonellenenteritis)	ja (WA)	nein	nein	nein
Antibiotika am Tag der FA	ja	ja	nein	ja	nein
Dialyseart	HD	HD	HD	HD	HD
Mortalität	nein	nein	nein	ja	nein

Anmerkung: d = Tage, FA = Filteranalyse, MW = Mittelwert, CRP = C-reaktives Protein, SIRS = systemisches inflammatorisches Response-Syndrom, h = Stunden, NYHA = New York Heart Association, CIHK = chronisch ischämische Herzkrankheit, koron. Stent = koronarer Stent, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, Z. n. = Zustand nach, bds. = beidseits, art. Hypertonie = arterielle Hypertonie, chron. VHF = chronisches Vorhofflimmern, Insuff. = Insuffizienz, KM = Kardiomyopathie, WA = Wundabstrich, HD = Hämodialyse.

Anhang E

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist, ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind, mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr Dr. Dr. Gordon Philipp Otto, Herr PD Dr. Martin Busch, die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Anhang F

Danksagung

Meinen Dank möchte ich an alle Menschen richten, die mich in den letzten sieben Jahren auf meinem Weg begleiteten und mir während der Anfertigung dieser Dissertation stets zur Seite standen. In erster Linie möchte ich mich bei meinen Betreuern, Herrn Dr. Dr. Otto und Herrn PD Dr. Busch bedanken. Ohne Ihre wertvollen Anregungen, Hinweise und Beiträge wäre die Bearbeitung dieser Thematik in dieser Weise nicht möglich gewesen. Einen großen Dank widme ich Herrn Prof. Dr. Claus und seinem Laborteam, besonders Frau Walther, Frau Specht, Herrn Sossdorf, Frau Fischer für Ihre herzliche Aufnahme und all die Hilfe während der Entwicklung des Konzeptes und der Bearbeitung der Proben. Danke auch den Mitarbeitern des mikrobiologischen Institutes, die in die Diagnostik und Befundung involviert waren. Zudem danke ich den Ärzten und Schwestern der Intensiv- und der Dialysestation sowie allen weiteren Kollegen und Mitarbeitern, die mich bei der Erstellung der Dissertation unterstützten.

Schließlich gilt mein besonderer Dank meinen Eltern, deren Unterstützung ich mir immer sicher sein darf und weiteren wunderbaren Menschen in meinem Leben. Meinem Ehemann möchte ich herzlich danken, dass er mir genug Zeit für die Fertigstellung dieser Arbeit einräumte und sich währenddessen liebevoll um unsere beiden Söhne kümmerte. Danke für deinen unermüdlichen Rückhalt, deine Bemühungen und deine Fürsorge. Alexander und Tobias, ihr seid der Mittelpunkt meines Lebens, ihr macht mich glücklich und ich bin unendlich dankbar, euch zu haben. Des Weiteren gilt aber auch ein großer Dank meiner Schwester. Ohne ihre unerschütterbare Geduld und Zusprache wäre diese Arbeit wohl nicht zu dem geworden, was sie ist.

Jena, den

Madlen Kropf

